FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1979 - N° 102

PENTASOMIE X

A PROPOS D'UN CAS DE DECOUVERTE NEO NATALE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 1er octobre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GOUYON Jean-Bernard

Interne des Hôpitaux de DIJON

né le 10 octobre 1951 à ALGER (Algérie)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546814_0035

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1979 - N*

PENTASOMIE X

A PROPOS D'UN CAS DE DECOUVERTE NEO NATALE

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 1er octobre 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

GOUYON Jean-Bernard

Interne des Hôpitaux de DIJON

né le 10 octobre 1951 à ALGER (Algérie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.-B. BOUHEY : DOYEN
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.-P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G. PALLOT : Professeur honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépato-Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine Légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie Chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.-B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie Générale : P. AUPECLE
Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER
Histologie : P. ZAHND
Médecine Expérimentale Immunologie : F. MARTIN
Médecine préventive et Santé Publique, Hygiène : M. CARON
Physiologie : J.-P. DIDIER
Radiologie (diagnostic) : J.-P. MABILLE

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

Anatolie et Organogénèse : J.-M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. CAILLARD
M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERZAK
Biochimie Médicale : G. MACK
Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Dermatologie : D. LAMBERT
Gynécologie et Obstétrique : J.-P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME
Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS
Nephrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive :
P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale : J.-L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Psychiatrie : P. TRAPET
Radiologie (diagnostic) : M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie (Thérapie) : J.-C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénérologie : J.-L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.-G. MOREAU

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. ALISON

Il nous a accueillis avec bienveillance dans ses services durant cinq semestres d'Internat. Il nous a montré le chemin d'une Pédiatrie à la fois hospitalière et humaine.
Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse et nous a guidé dans sa rédaction.
Qu'il trouve ici l'expression de notre respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur F. DESTAING

Nous avons pu apprécier fréquemment l'étendue de son savoir et la clarté de son enseignement.
Nous lui sommes reconnaissants de la gentillesse avec laquelle il a accepté de juger notre travail.
Qu'il soit assuré de notre dévouement et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur J.-P. MABILLE

Il nous a montré l'apport essentiel de la radiologie en Pédiatrie.
La qualité de son enseignement, la rigueur de ses études radiologiques, sa disponibilité sont pour nous un exemple.
Ses conseils nous ont été indispensables pour la rédaction de cette thèse.
Nous le remercions de sa présence dans ce jury.

Monsieur le Professeur Agrégé J.-L. NIVELON

Trois semestres d'Internat dans ses services nous ont permis d'approfondir nos connaissances, notamment en réanimation néo-natale. Nous avons pu apprécier son savoir en de multiples occasions.
Qu'il trouve ici le témoignage de notre respectueuse considération.

A Madame le Docteur TURC, Assistante au Laboratoire de cytogénétique.

Nous la remercions vivement de nous avoir donné
de très nombreux conseils pour la rédaction de
cette thèse.

A Madame le Docteur NIVELON-CHEVALLIER, Assistante de Génétique.

Elle nous a beaucoup aidé dans ce travail.
Qu'elle soit assurée de notre reconnaissance.

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

JURY DE LA THESE

PRESIDENT : Professeur M. ALISON

MEMBRES : Professeur F. DESTAING

Professeur J.-P. MABILLE

Professeur Agrégé J.-L. NIVELON

P L A N

INTRODUCTION

OBSERVATION PERSONNELLE

DESCRIPTION DES AUTRES OBSERVATIONS CONNUES DE PENTASOMIE X

ETUDE SYNTHETIQUE DE LA CONSTITUTION 49 XXXXX

LA PENTASOMIE X ET LES AUTRES ABERRATIONS DE L'X

- Rappel des particularités de ces constitutions : 45 XO, 47 XXX, 48 XXXX, mosaiques X/XX, X/XXX, X/XX/XXX, 49 XXXXY

- Comparaison de la Pentasomie X à ces aberrations (tableau)

- Discussion à propos de :
  - la fréquence
  - l'âge des parents
  - phénotype : . poids et taille
    . morphotype
    . dermatoglyphes
    . anomalies cardio-vasculaires
    . organes génitaux
    . étude radiologique
  - développement psycho-moteur
  - enregistrements de la conduction nerveuse

ETUDE CYTOGENETIQUE DE LA PENTASOMIE X

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Depuis que la première aberration chromosomique fut découverte par LEJEUNE, GAUTHIER et TURPIN, de nombreuses aberrations autosomiques et gonosomiques ont été décrites.

Parmi ces dernières, les aberrations de l'X chez la femme connaissent une inégale fréquence : les constitutions 45 XO (0,3 à 0,4 ‰) et 47 XXX (0,56 ‰) sont les plus fréquentes.

Par contre, la tétrasomie X (31 cas connus en 1978) et la pentasomie X (18 cas connus en 1979) sont exceptionnelles.

Le premier cas de pentasomie X homogène fut rapporté par KESAREE et WOOLEY en 1963.

Nous rapportons une nouvelle observation de pentasomie X portant à 18 le nombre de cas reconnus.

Ce travail a pour objet :
1) De regrouper les 18 observations de pentasomie X et d'en faire l'étude synthétique. Le dernier travail de ce type (G. SEUX en 1976) ne colligeait qu'onze observations. Il ne permettait pas de conclure à un syndrome penta X.
Notre but est de mieux cerner le phénotype des pentasomies X grâce aux nouvelles observations.

2) De rechercher les points communs et les différences entre la pentasomie X et d'autres aberrations de l'X (45 XO, 47 XXX, 48 XXXX, 49 XXXXY) et d'en extrapoler l'influence du surdosage en X sur le phénotype.

3) De proposer un mécanisme possible à la création de cette aberration d'autant que notre observation en permet une approche plus précise grâce à des anomalies du caryotype paternel.

OBSERVATION PERSONNELLE

Observation personnelle : il s'agit d'une fille, Stéphanie C., née le 10 mars 1978 à SEMUR, et hospitalisée au 1er jour de vie dans le service de prématurés du Professeur ALISON (Centre Hospitalier Régional de DIJON).

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

Un neveu du père est décédé à l'âge de 6 mois (étiologie indéterminée).
A la naissance de Stéphanie, le pére était âgé de 25 ans, n'avait pas d'antécédent particulier ni de consanguinité avec la mère.

Celle ci était âgée de 27 ans. Aucune notion d'irradiation n'était notée (en dehors de clichés du bassin dont le nombre nous est inconnu; ces clichés ayant été pratiqués à l'occasion d'une fracture du bassin en 1967).

Dans ses antécédents obstétricaux, on note : un premier enfant né en 1973 par césarienne (poids de naissance de 2670 gr); un avortement spontané incertain en 1974 ; un 2ème enfant né en 1975 par forceps avec un poids de naissance de 2900 gr.
A l'âge de 3 ans, cette enfant présente une légère dysmorphie : une ensellure nasale aplatie, une obliquité antimongoloide des fentes palpébrales, des pouces implantés bas, un nez très droit, une Sydney line, à droite.
Elle a par ailleurs marché à 22 mois.

Cette troisième grossesse a été marquée par une contraception encore en cours au moment de la conception, une asthénie maternelle importante, des leucorrhées fréquentes, une rupture prématurée de la poche des eaux avec des contractions au 7ème mois.
Une albuminurie n'a été notée qu'une seule fois, sans hypertension.
La prise de poids a été de 7 kg.
L'accouchement a été fait par césarienne (présentation du siège sur un bassin très "limite", avec des antécédents de césarienne).

II A LA NAISSANCE

L'enfant était cyanosée : premier cri à 3 minutes.
L'Apgar était côté à 3 à 1 minute, à 8 à 5 minutes et à 10 à 15 minutes.
Le poids de naissance était de 2340 gr, la taille de 44 cm et le périmètre crânien de 32 cm.

L'examen en période néonatale retenait : un âge neurologique estimé à 37, 38 semaines ainsi que des éléments dysmorphiques discrets : une obliquité mongoloide des fentes palpébrales, un strabisme convergent de l'oeil droit, un hypertélorisme, un petit maxillaire inférieur avec des difficultés à ouvrir la bouche, un chevauchement du 2ème orteil sur le 3ème, un pli palmaire médian gauche, une implantation basse des pouces.

L'auscultation cardiothoracique était normale.

Cette période néonatale a été marquée par une suspicion non confirmée d'infection néonatale, par un épisode de plafonnement du regard sans autres anomalies neurologiques cliniques.
L'association à une hypoglycorachie (contemporaine d'une glycémie normale) a fait craindre une souffrance cérébrale néonatale.
Le fond d'oeil et l'électroencéphalogramme étaient normaux.
Le taux de créatinine phosphokinase cérébrale était nul dans le liquide céphalo-rachidien.
L'enfant fut traitée par PREDNISONE.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo pondéral :

AGE		TAILLE	DS/Age corrigé	POIDS	DS/ TAILLE	P.C.	DS/ TAILLE
Légal	Corrigé						
42 jours	28 jours	46,5		3070 g		34	
4 mois	3 mois 1/2	56	-1,9	5140 g	+ 1	39	+ 1,3
13 mois	12 mois 1/2	69	-1,7	6850 g	- 1,6	42	- 1,8

B Sur le plan psycho moteur :

On retenait à 2 mois une amélioration du regard, une légère hypotonie axiale, des reflexes archaiques présents et satisfaisants.
A 4 mois, l'enfant tenait mal sa tête, commençait à jouer avec ses mains et présentait un strabisme convergent.

STEPHANIE C. : 1 MOIS

STEPHANIE C. : 13 MOIS

A 13 mois, l'enfant ne tenait pas assise sans appui, ne tenait pas debout, manipulait les objets mais ne les prenait pas, et ne mangeait pas à la cuillère.

Une étude au Scanner serait sans doute très utile pour rechercher une étiologie anatomique à ce retard psycho-moteur.

C Sur le plan dysmorphique et malformatif :

A 4 mois, on retenait un front bombé, un hypertélorisme, un épicanthus, une plagiocéphalie, une limitation des mouvements de la hanche gauche.

A 13 mois, la plupart des signes dysmorphiques s'étaient estompés.

Il n'existait pas d'anomalie cardio-vasculaire (l'auscultation, l'électrocardiogramme et le cliché thoracique étaient normaux).

L'étude des dermatoglyphes montrait : un pli palmaire unique à gauche ; les triradii axiaux étaient tt'tb à droite et tt b à gauche.
La distance ab était de 63 stries. Le compte total de stries digitales était de 51.
Il existait unearche fibulaire dans la région hallucale gauche.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude du caryotype :

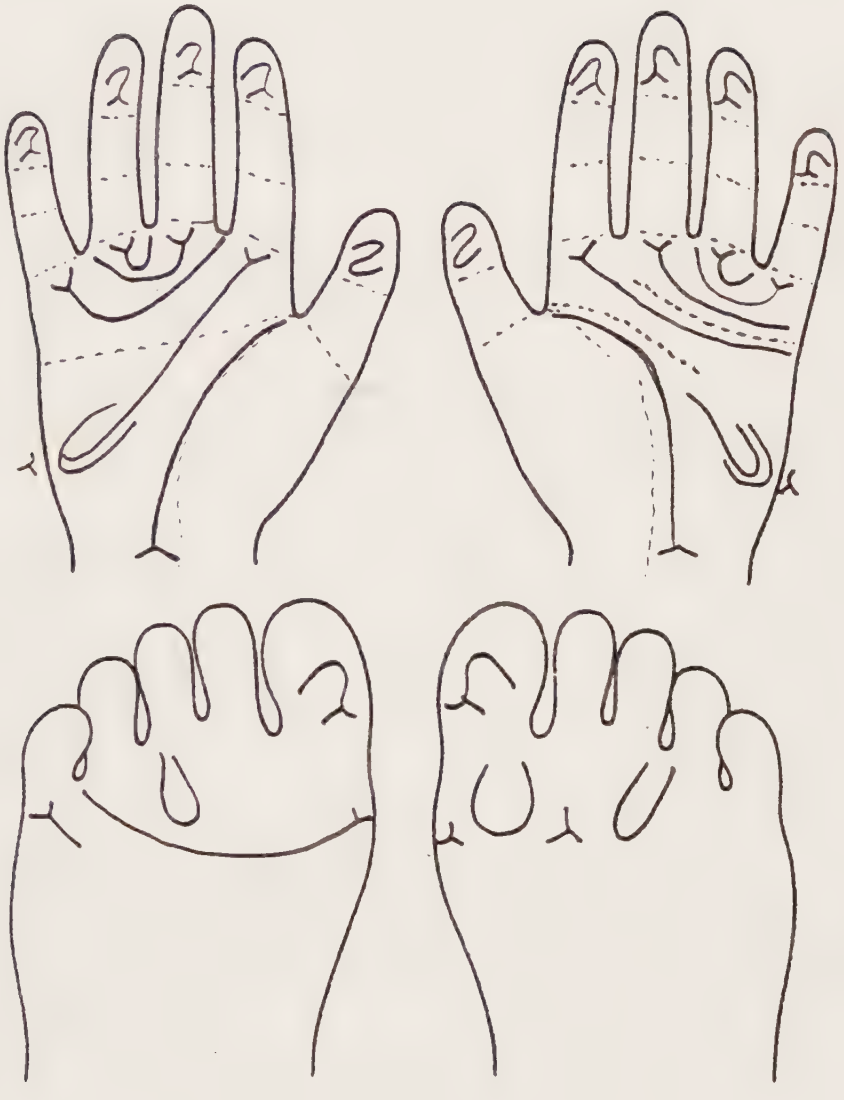
Le caryotype de Stéphanie était de constitution homogène 49 XXXXX.

Deux caryotypes furent réalisés chez le père : au premier, fut trouvée une mosaique 46 XY/XX (deux cellules XX sur 60 étudiées).
Au second, sur 100 cellules photographiées, 94 étaient de formule 46 XY, 6 présentaient des anomalies toutes différentes de cellule à cellule : 3 anomalies de structure : 19 qo, 16 qo, Dq ;
3 anomalies de nombre : chromosomes 8, 16 et 21 surnuméraires.

Le caryotype maternel était normal.
Le caryotype des deux premiers enfants était :
- premier enfant : caryotype normal sur 15 cellules étudiées.
- deuxième enfant : caryotype normal sur 18 cellules étudiées.

DÉNATURATION PAR LA TRYPSINE (BANDES G)

CARYOTYPE DE STEPHANIE C.



DERMATOGLYPHES DE STEPHANIE C.

V RESULTATS D'EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A Etudes sérologiques :

1) Sérologies de Stéphanie C.

- Inclusions cytomégaliques : au 13è jour étaient mis en évidence des IgG et des IgM par réaction d'immunofluorescence et la réaction de fixation au complément donnait un titre à 8.
Au 4ème mois, était notée l'absence d'IgM et un titre inférieur à 8. (Laboratoire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Université Claude BERNARD LYON).

Ces sérologies étaient donc en faveur d'une infection néo-natale à cytomégalo virus chez Stéphanie C.

- Rubéole : au 13è jour, le titre des anticorps par réaction d'inhibition d'hémagglutination était de 20 (sans signification).

- Sérodiagnostic de Listéria : type 1/2 a - 2 a - 3 a - 4 b négatifs au 1/100.

- Sérodiagnostic de toxoplasmose au 13è jour :.50 unités internationales.

.+ 1/200

2) Sérologies de la mère de Stéphanie C.

- Inclusions cytomégaliques : mise en évidence d'IgG et d'IgM par réaction d'immunofluorescence, alors que Stéphanie était âgée de 4 mois.
Titre à 16 à la réaction de fixation du complément.

B Autres résultats :

L'hémogramme, le ionogramme sanguin, le dosage de T4, le fond d'œil, l'électroencéphalogramme, l'électrocardiogramme étaient normaux.
Le BM test était positif mais l'analyse électrophorétique du méconium était normale ainsi que les tests à la sueur.
Le dépistage systématique de surdité était négatif.

VI.ETUDE RADIOLOGIQUE

Elle concerne des clichés pratiqués à l'âge de 1 mois.

LA MAIN

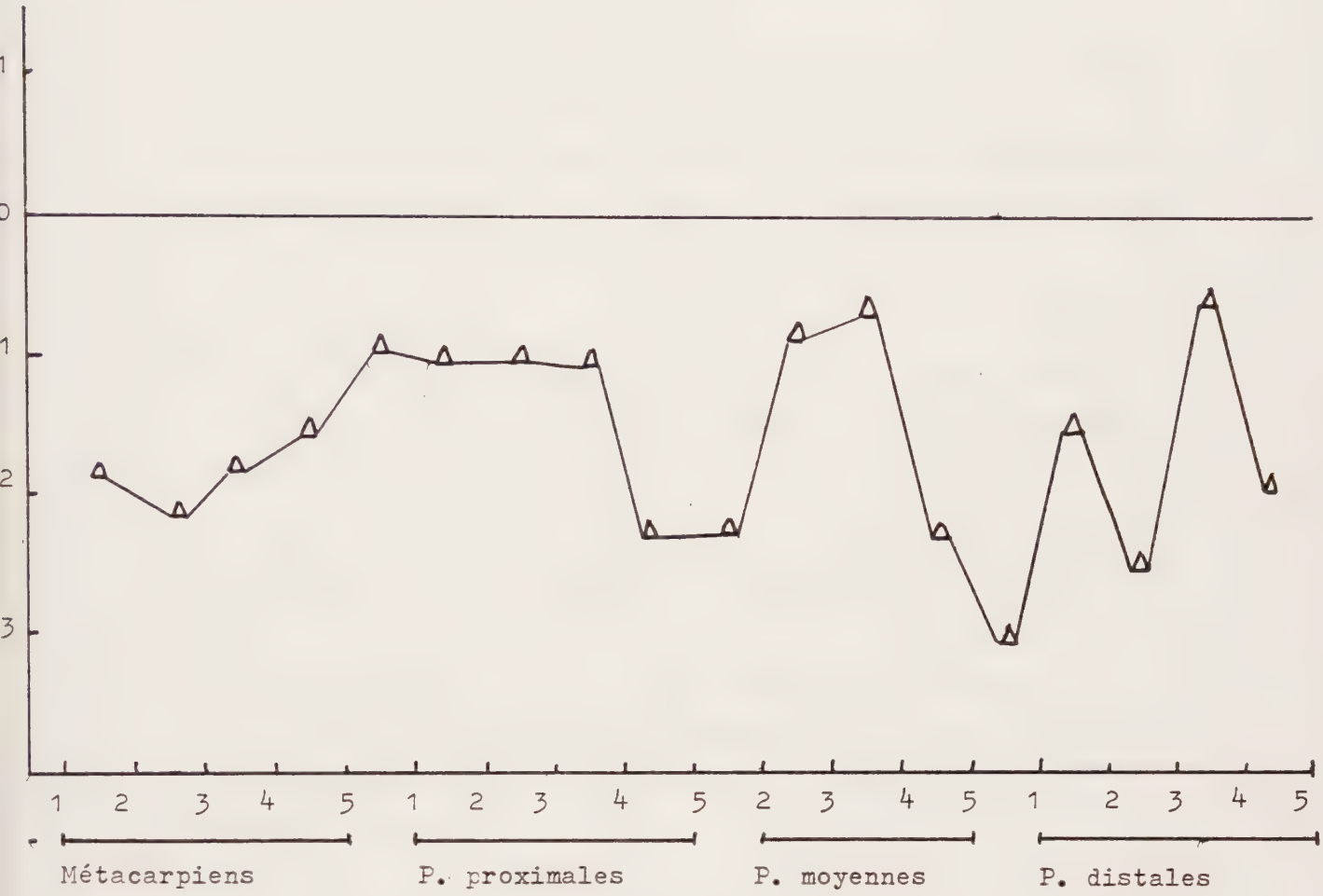
A) Longueur des os de la main : chez notre malade, la longueur des os de la main est identique à droite et à gauche.
La mesure a été faite suivant le grand axe des os.
Cette longueur dépend du sexe, de la race, du patrimoine génétique et de la taille de l'individu.

Cependant, on peut comparer ces mesures aux données fournies par A. POZNANSKI (61) sur la longueur des os de la main chez les filles à un âge de 2 semaines à 2 mois et demi.

		Longueur des os de la main de Stéphanie	Normes de 2 semaines à 2 mois et demi	
			L	DS
Phalange distale	5	4 mm	4,6	0,6
	4	4 mmmm	5,6	0,9
	3	5 mm	5,4	0,7
	2	4 mm	5	0,4
	1	5,5 mm	6,4	0,6
Phalange moyenne	5	4 mm	5,5	0,5
	4	6 mm	8	0,9
	3	7 mm	8,1	1,9
	2	6 mm	6,8	1
Phalange proximale	5	7 mm	9	0,9
	4	10 mm	11,8	0,8
	3	11 mm	12,3	1,3
	2	10 mm	11,1	1,1
	1	7 mm	8	1
Métacarpien	5	11 mm	12,2	1,3
	4	11,5 mm	13,3	1,2
	3	13 mm	15,3	1,3
	2	13,5 mm	15,6	1
	1	9 mm	10,3	0,7

Il apparait alors que certains os ont une longueur inférieure ou égale à - 2 DS par rapport à la norme (Z score $\leq$ - 2) : ce sont la 2ème phalange distale, les 5ème et 4ème phalanges moyennes, les 4ème et 5ème phalanges proximales et le 2ème métacarpien.

La visualisation graphique des déviations standards pour l'âge et le sexe montre une diminution globale de la longueur de toutes les phalanges et métacarpiens.



La ligne tangente à la tête des 5ème et 4ème métacarpiens ne croise pas le 3ème métacarpien (signe d'ARCHIBALD négatif). En effet, ces trois métacarpiens ont une longueur normale.

Normalement, la somme des longueurs P1 + P3, est égale à la longueur du métacarpien au niveau du 4ème doigt.
Ici, la somme des longueurs des phalanges proximales et distales du 4ème doigt est supérieure à la longueur du 4ème métacarpien (alors que la phalange proximale à un Z score de - 2).

L'étude de la longueur des os de la main, en valeur absolue, doit être complétée par l'étude de la longueur relative de ces os.

GARN (rapporté par POZNANSKI), a établi les valeurs normales de tous les rapports calculables entre les phalanges et les métacarpiens.
Ces résultats, variant très peu avec l'âge, nous avons comparé nos résultats à ceux donnés par GARN, pour des enfants de 1 an.

Les clichés n'ont pas permis l'étude de la 5ème phalange distale.
Les rapports anormaux (+ 2 DS ou - 2 DS), sont donnés par le tableau I.

On peut remarquer que :
- le rapport 3ème phalange distale sur une phalange proximale ou un métacarpien quels qu'ils soient, est toujours supérieur ou égal à + 2 DS.

- le rapport 3ème phalange distale sur phalange moyenne est supérieur à + 2 DS, sauf pour la 2ème phalange moyenne.

- le rapport phalange distale sur 4ème phalange moyenne ou 5ème phalange proximale ou 4ème métacarpien ou 2ème métacarpien, est supérieur ou égal à + 2 DS, pour les 3ème, 2ème et 1ère phalanges distales.

Notons que parmi ces os, seulsla 2ème phalange distale au numérateur, la 4ème phalange moyenne, la 5ème phalange proximale et le 2ème métacarpien au dénominateur avaient un Z score égal à - 2 DS.

Ainsi, même lorsque la longueur des os est dans les limites de la normale en valeur absolue, interviennent des anomalies relatives.

B) L'index métacarpien permet d'apprécier l'amincissement relatif des métacarpiens. Il est la moyenne des rapports calculés entre la longueur et la largeur pour les 2ème, 3ème, 4ème et 5ème métacarpiens.

Chez la proposante, l'index est de 5,52 (normale à 6 mois : $5,23 \pm 0,46$), et peut être considéré comme normal.

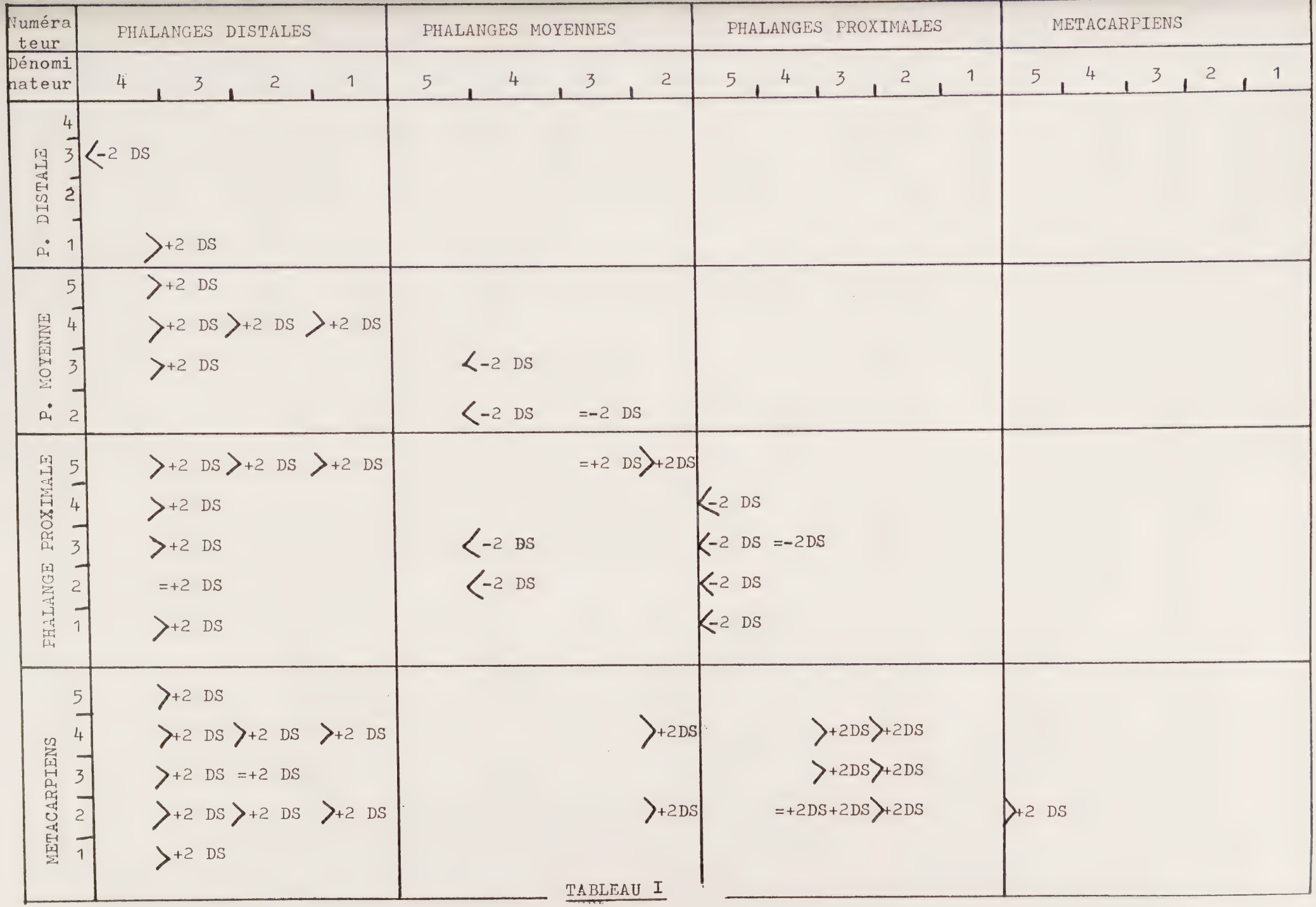

Numérateur
Dénominateur
PHALANGES DISTALES
PHALANGES MOYENNES
PHALANGES PROXIMALES
METACARPIENS
P. DISTALE
P. MOYENNE
PHALANGE PROXIMALE
METACARPIENS
-2 DS
+2 DS
=-2 DS
=+2 DS
+2DS

TABLEAU I

LE POIGNET

La partie distale du cubitus semble allongée, car cubitus et radius se projettent au même niveau.

LE COUDE

Il n'y a pas de synostose radio-cubitale ni d'autre anomalie.

LE RACHIS

Les corps vertébraux sont arrondis.
La distance interpédiculaire est aux limites inférieures de la normale pour D1, D6, D12, L3, et à la limite supérieure pour L5.

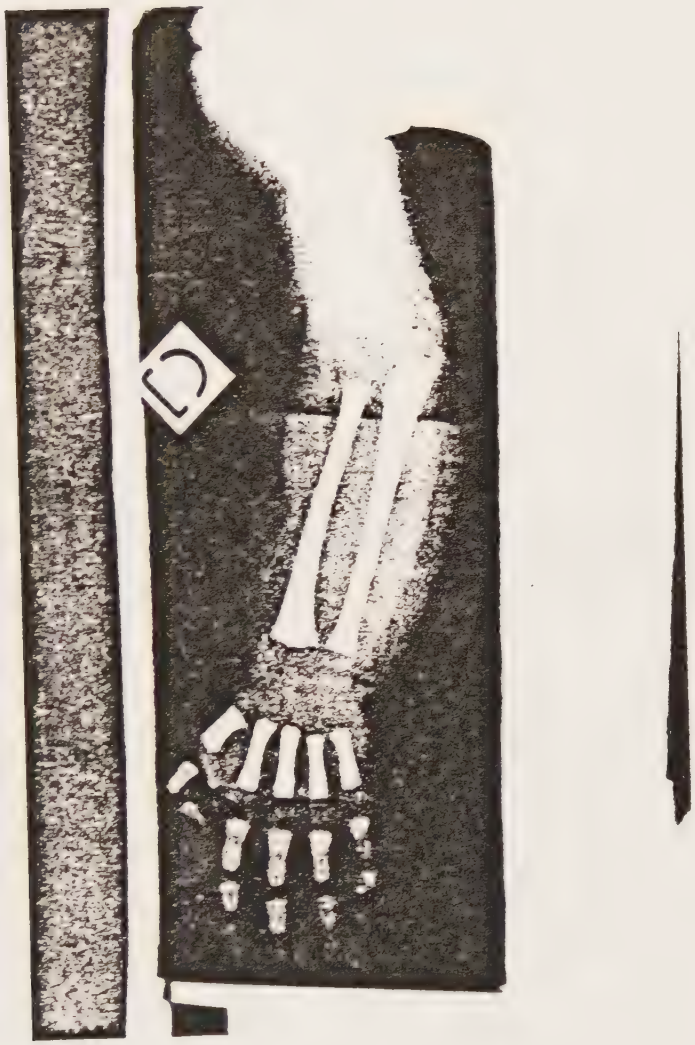
	Distance interpédiculaire	Normes (SIMRI, THURSTON)
D1	12 mm	Normale minimum 12 mm
D6	8 mm	Normale minimum 8,5 mm
D12	9,5 mm	Normale minimum 10 mm
L3	11,5 mm	Normale minimum 12 mm
L5	14 mm	Normale maximum 13 mm

LE BASSIN

Les ailes iliaques sont étroites et arrondies. Leur aspect n'est pas sans rappeler celui observé dans les trisomies 21.

LE CRANE

La voute crânienne est normale ainsi que la selle turcique.
La mesure radiologique de l'hypertélorisme donne un chiffre de 16 mm à l'âge de 1 mois (Norme à 1 an : 16 mm, d'après la table de GERALD et SILVERMAN).



LES AUTRES OBSERVATIONS DE PENTASOMIE X DE LA LITTERATURE

Observation n° 1 : en 1963, N. KESSARIS et P. M. MOLLEY (36) ont rapporté pour la première fois l'observation d'un enfant de phénotype féminin porteur de 49 chromosomes dont 5 chromosomes X.

L'observation fut rapportée alors que l'enfant, quatrième d'une fratrie de cinq, était âgée de 16 mois.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 26 ans et la mère de 22 ans. Il n'y avait pas d'antécédent familial particulier, ni d'antécédent maternel d'avortement.
Les quatre autres enfants étaient normaux.

II A LA NAISSANCE

L'enfant était prématurée de deux mois, avec un poids de 1715 gr. Une réanimation fut nécessaire et une malformation cardiaque fut mise en évidence.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A 16 mois, l'enfant présentait un retard staturo-pondéral : poids 5900 gr. (-4 DS), taille 70 cm (- 2,5 DS), périmetre crânien 42,5 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

Un syndrome dysmorphique discret associait un hypertélorisme, une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales, des oreilles d'implantation et de forme normales, des mains petites avec une clinodactylie et des plis simiens, des jambes minces, des pieds petits avec un chevauchement des orteils, des organes génitaux externes normaux, un iris bleu avec des zones mélaniques ; par ailleurs, la rétine était normale et il n'y avait pas de strabisme.

C Sur le plan cardio-vasculaire :

Un souffle systolique rude fut perçu à la partie gauche du sternum. L'enfant fut opéré d'un canal artériel à l'âge de 10 semaines.

D Sur le plan psycho-moteur :

Le retard psycho-moteur se confirma à l'âge de 2 ans (la station assise était à peine acquise, l'enfant riait et échangeait un objet d'une main dans l'autre).

Par ailleurs, l'évolution fut marquée par plusieurs épisodes de détresse respiratoire sans défaillance cardiaque.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude de la chromatine sexuelle :

200 cellules ont été étudiées :
- zéro corps de BARR : 10 %
- un corps de BARR : 20 %
- deux corps de BARR : 32 %
- trois corps de BARR : 30 %
- quatre corps de BARR : 8 %

B Etude du caryotype :

L'étude du caryotype a été établie à partir de deux cultures du sang périphérique.

	Cellules à 47 (ou moins) chromosomes	Cellules à 48 chromosomes	Cellules à 49 chromosomes	Cellules à plus de 49 chromosomes	Total
Culture I	5	2	59	3	69
Culture II	2	4	33	-	39
Total	7	6	92	3	108

Par leur taille et leur aspect, les chromosomes surnuméraires appartenaient au groupe C.

Le caryotype des parents était normal.

L'étude des chromosomes par la Thymidine tritiée montre que les quatre chromosomes surnuméraires ont une même asynchronie de replication.

V EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'hémogramme, les analyses d'urine, l'ionogramme sanguin, la chromatographie des urines et les tests à la sueur étaient normaux.

Observation n° 2 : en 1967, J. BRODY et collaborateurs (10) ont rapporté l'observation d'une enfant âgée de deux ans, et septième d'une fratrie de huit.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 48 ans, la mère de 42 ans. Ils étaient tous deux d'origine maltaise avec un certain degré de parenté, (inférieur à cousins germains au 2ème degré).
Ils étaient en bonne santé.
Quant à la fratrie, le quatrième enfant était mort à l'âge de 8 mois d'une diarrhée ; tous les autres enfants étaient en bonne santé.

II A LA NAISSANCE

L'enfant est née au terme de 44 semaines à la suite d'une grossesse qui n'a été marquée que par des vomissements.
Une radiographie foetale dans le but de déterminer le terme a été prátiquée 4 semaines avant l'accouchement ; c'est la seule exposition connue aux radiations durant la gestation.
L'accouchement fut normal.
Le poids de naissance était de 2920 gr. et la taille de 49,5 cm.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A 29 mois, on notait un poids normal à 12640 gr., une taille à 82,6 cm (- 2 DS) et un périmètre crânien à 43 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

A 8 mois était mis en évidence un canal artériel patent, opéré ensuite à 12 mois.
A 29 mois, l'examen retenait : des oreilles bien formées mais bas implantées, des fentes palpébrales légèrement obliques en haut et en dehors avec un épicanthus minime, un cou très court, des mains très petites avec une clinodactylie du 5ème doigt, un pied bot déjà noté à l'âge de 8 mois et opéré à 25 mois.
Par ailleurs, une anomalie des hanches était probable en raison d'une attitude en abduction large adoptée lorsque l'enfant était en décubitus dorsal.

C Sur le plan psycho-moteur :

A l'âge de 29 mois, le développement était approximativement celui d'un enfant de 12 mois.

De plus, l'enfant présentait habituellement des épisodes de révulsion des globes oculaires sans perte de conscience.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude de la chromatine sexuelle :

L'établissement du pourcentage de cellules ayant au moins un corps de BARR était de 58,5 % (pour 1150 cellules étudiées.)

La répartition des 2000 cellules à chromatine positive, en fonction du nombre de corps de BARR, était de :

un corps de BARR	: 59,55 %
deux corps de BARR	: 31 %
trois corps de BARR	: 8,45 %
quatre corps de BARR	: 10 %

B Etude du caryotype :

Il a été étudié à deux reprises sur des leucocytes du sang périphérique. Des cellules à 49 chromosomes furent mises en évidence.

L'analyse photographique de 8 cellules montrait que les 3 chromosomes surnuméraires appartenaient aux groupes 6, 12, X.

C Etude des drumsticks :

2000 polynucléaires ont été examinés :

96,05 % n'avaient aucun drumsticks
3,65 % en avaient un
0,3 % en avaient deux

aucune cellule à plus de deux drumsticks n'a été observée.

Observation n° 3 : en 1967, D. L. GORDON et C. A. PAULSEN (26) ont rapporté l'observation d'une fille de 19 ans présentant une ménopause précoce.
Il s'agissait d'une mosaique XO/XX/XXX/XXXXX.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

En 1967, le père était décédé d'une tuberculose et la mère présentait un ulcère gastrique ; un oncle maternel et un grand père étaient porteurs d'un diabète sucré.
La malade était la deuxième de la fratrie et avait deux sœurs et trois frères. Le frère ainé était marié et avait trois enfants en bonne santé.

On ne retrouvait pas d'histoire familiale d'anomalies du développement pubertaire.

II ANTECEDENTS PERSONNELS

La publication ne donnait aucun détail sur les circonstances de naissance ni sur le déroulement des premières années de vie.
A l'âge de 12 ans, étaient apparues des manifestations pubertaires. Durant les cinq années suivantes, les cycles menstruels furent réguliers (21 jours). Puis apparurent à l'âge de 17 ans une amménohrée et des bouffées de chaleur.

Par ailleurs, la malade se plaignait d'anxiété et de céphalées.

Un traitement par le diethylstilbestrol rétablit des cycles artificiels mais les règles disparurent à l'arrêt du traitement.

III EXAMEN CLINIQUE

A lâge de 19 ans, taille et poids étaient normaux (163 cm et 52 kg.), l'intelligence moyenne, le thorax, les cheveux et la distribution des graisses normaux.
Il existait de nombreux naevi sur les avant bras, les bras, les épaules, le cou et la partie supérieure du thorax.
Les 5èmes doigts étaient courts et les oreilles dépourvues de lobule.

Les organes génitaux externes étaient normaux mais l'utérus était petit et les ovaires non palpables.

Résultats des examens para cliniques :

- Dans le sang : l'hémogramme, la BSP, les phosphatases alcalines, le cholestérol, le PBI étaient normaux.
L'élimination des œstrogènes était très abaissée alors que le taux des gonadotrophines était augmenté.

- Les examens radiologiques : les clichés du crâne et du thorax étaient normaux. Le corps de la 5ème vertèbre lombaire était anormal et entraînait un élargissement de l'articulation de l'apophyse transverse à droite.
Les radiographies des mains et des poignets révèlaient un raccourcissement net des phalanges des 5èmes doigts ; les métacarpiens étaient normaux.

- la laparotomie révèlait l'existence de petits ovaires ; l'ovaire droit mesurait 1 x 1 x 1 cm et contenait un petit kyste.
L'ovaire gauche mesurait 3 x 0,5 x 0,5 cm.

Histologiquement : il y eut peu de cellules avec quelques corpus albicans. Cet aspect évoquait des ovaires en involution.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude de la chromatine sexuelle :

Origine des cellules examinées	Nombre de corps de BARR									
	0		1		2		3		4	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Muqueuse buccale	54	40,6	69	51,9	10	7,5	0	0	0	0
Muqueuse vaginale	89	44,5	101	50,5	8	4	0	0	2	1
Tissu ovarien	91	45,5	100	50	9	4,5	0	0	0	0

B Etude du caryotype :

91 cellules sanguines furent examinées et 37 retenues.
Une mosaique 45 X/ 46 XX/ 47 XXX et une cellule à 49 chromosomes (dont 5 présumés X) furent mises en évidence.

Observation n° 4 : en 1968, N. RICCI et collaborateurs (65) ont rapporté le cas d'une fille de 13 ans, née en 1953, présentant une mosaique 48 XXXX/49 XXXXX.

Une analyse cytogénétique fut décidée dans le cadre d'une enquête dans un établissement d'handicapés mentaux, à cause d'une déformation des membres et d'anomalies crânio-faciales, associées à un aspect inhabituel des dermatoglyphes.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 43 ans, et décéda par la suite, d'une affection maligne de la colonne vertébrale.
La mère était âgée de 36 ans et décéda, par la suite, d'une trombose coronarienne. Elle avait eu une grossesse gemellaire qui avait abouti à un avortement au terme de 6 mois.
La mère avait eu une autre fille, âgée de 11 ans en 1953 et apparemment en bonne santé.

II A LA NAISSANCE

Le poids était de 2500 gr.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 13 ans, le poids était de 26500 gr (- 3 DS), la taille de 126 cm (- 4 DS), le périmètre crânien de 50 cm, le périmètre thoracique de 69 cm, le périmètre du bassin de 74 cm et la distance pubis-sol de 62 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

On notait : des yeux écartés, une obliquité mongoloïde des fentes palpébrales, un nez aplati, les dents de forme et d'alignement anormaux, des lèvres fissurées éversées, un palais ogival, des oreilles légèrement bas implantées, un cou court avec une implantation basse des cheveux, une poitrine d'aspect infantile, une ectasie veineuse superficielle sur l'abdomen ainsi que sur les jambes, un pelvis asymétrique et oblique (en rapport avec les anomalies au niveau des hanches), une luxation bilatérale de hanches (qui fut corrigée chrirurgicalement à l'âge de 8 ans), un genu valgum bilatéral marqué à gauche, une hypotrophie marquée au niveau des mollets, des pieds plats avec à gauche un léger varus

equin, une syndactylie bilatérale partielle des 2èmes et 3èmes orteils, une hypotrophie des muscles des bras et une déformation des deux coudes, des organes génitaux externes normaux (en dehors d'une asymétrie des grandes lèvres), un petit utérus et des annexes non palpables, une parésie bilatérale des muscles abducteurs de l'oeil.

L'étude des dermatoglyphes montrait 6 arches simples à l'extrémité des doigts (crêtes totales comptées : 14), un triradius axial en t' sur les deux paumes, et une ligne transverse transitionnelle à la main gauche.

C Sur le plan psycho-moteur :

Le développement mental était extrèmement pauvre avec un QI estimé à moins de 25 au test de BINET SIMOND.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude de la chromatine sexuelle :

L'analyse s'est faite suivant deux critères :

- soit corps hétéropycnotique compté lorsqu'il est à la membrane nucléaire ,
- soit corps hétéropycnotique compté lorsqu'il est dans n'importe qu'elle position dans le noyau.

CORPS DE BARR	0	1	2	3	4	Inclassables	TOTAL
Corps hétéro-pycnotique dans la membrane nucléaire	9	32	63	56	17	23	200
Corps hétéro-pycnotique dans toutes les positions	9	17	43	66	42	23	200

B Etude du caryotype :

Elle a été faite à partir de deux cultures de sang, une culture de peau, une préparation de moelle osseuse (la dernière avec peu de résultats).

Toutes les cellules à 49 chromosomes avaient 19 chromosomes dans le groupe C. Elles furent considérées comme ayant 5 chromosomes X.

D'autre part, une analyse détaillée du caryotype sur la proportion de cellules avec 47 et 48 chromosomes montrait que la fréquence des cellules avec 4 X était significativement plus élevée que ce qui était attendu.

On conclut alors que dans les deux cultures, il y avait l'association d'une lignée à 49 chromosomes et d'une lignée à 48 chromosomes avec 4 X.
Il fut impossible de déterminer s'il existait une lignée à 47 chromosomes avec 3 X.

C Autoradiographie :
Elle révéla la réplication tardive des X et l'analyse en montra l'asynchronie après une étude très détaillée.

D Etude des drumsticks :
Sur 1000 granulocytes, deux cellules furent trouvées avec un drumstick aucune cellule avec plus d'un drumstick.

Observation n° 5 : en 1970, K. ZAJACZKOWSKA et collaborateurs (79) ont rapporté une nouvelle observation de pentasomie X.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, la mère était âgée de 22 ans et le père de 25 ans. Ils étaient en bonne santé.

II A LA NAISSANCE

On notait un pied gauche varus equin.

III EVOLUTION

Les constatations suivantes ont été faites lors d'une hospitalisation à l'âge de 9 mois, pour une infection respiratoire.

A Sur le plan dysmorphique et malformatif :

L'enfant était pâle, présentait un œdème des mains et des pieds (évoquant le lymphœdème du syndrome de BONNEVIE - ULLRICH), un visage rond, un petit épicanthus bilatéral, des oreilles normales mais avec un petit pertuis préauriculaire, un cou large, court et non palmé. Les os frontaux apparaissaient aplatis.

L'articulation radio-cubitale était large au niveau du coude.

L'auscultation cardiaque révèlait un souffle évocateur de canal artériel.

B Sur le plan psycho-moteur :

A l'âge de 9 mois, l'enfant était hypotonique.
A l'âge de 20 mois, son développement psycho-moteur était celui d'un enfant de 9 à 10 mois. L'âge osseux était de 9 à 12 mois.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude de la chromatine sexuelle :

20 % des cellules de la muqueuse buccale présentaient 2, 3, ou 4 corps de BARR.
Sur 200 cellules étudiées, 5 avaient 4 corps de BARR.

B Etude du caryotype :

20 cellules furent étudiées. 19 cellules présentaient 49 chromosomes.
Les chromosomes en excès appartenaient au groupe C.
Le caryotype des parents était normal.

Par ailleurs, l'hémogramme, le ionogramme, l'analyse urinaire et le PBI étaient normaux.

Observation n° 6 : en 1971, F. SERGOVICH et collaborateurs (68) rapportaient le cas d'une fille de 16 ans, deuxième d'une fratrie de cinq.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 33 ans, la mère de 30 ans.
Il n'y avait pas d'antécédent d'avortement.
Le reste de la fratrie comprenait deux jumeaux ; on n'avait pas de notion de retard mental dans la fratrie, ni de décès en période néo-natale.
La grossesse pour cette deuxième enfant avait été normale, mais on notait une absence de prise de poids durant les dernières semaines.

II A LA NAISSANCE

Aucune anomalie ne fut notée. Le poids de naissance était de 2600 gr.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 16 ans, le déficit staturo-pondéral était important : taille à 138 cm (-3 DS), poids à 28000 gr (-3 DS), périmètre crânien à 53,5 cm, une distance pubis-sol à 70 cm.
L'aspect était endomorphique.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

On notait : une asymétrie faciale avec le côté gauche plus petit que le droit, des sourcils irrégulièrement épais, un hypertélorisme, une implantation basse des cheveux, un nez plat et élargi, une implantation irrégulière des dents, un cou court sans ptérigium, un thorax petit inhabituellement arrondi, une distance inter-mamelonnaire augmentée.
On ne retenait pas d'anomalie oculaire.
La radiologie révèla un grand nombre de malformations mineures : un sternum épais, une scoliose du rachis lombaire, une subluxation au niveau du coude, une synostose radio-cubitale.

Les organes génitaux externes avaient un aspect normal mais étaient de type pré-pubertaire. Il n'y avait pas de pilosité pubienne. L'examen pelvien était difficile (utérus petit et annexes non palpées). Le frottis vaginal montrait la présence de cellules basales et les examens l'absence de stimulation oestrogénique. Il n'y a pas eu de coelioscopie.

Toute malformation cardiaque fut éliminée.

C Sur le plan psycho-moteur :

Dès l'âge de 14 mois, un retard psycho-moteur avait été noté : la position assise était acquise mais avec appui. L'enfant ne tenait pas sa tête.

Une pneumoencéphalographie gazeuse fit discuter alors une atrophie corticale.

A 16 ans, l'enfant présentait un QI inférieur à 20, ne parlait pas mais réagissait aux encouragements et aux ordres simples.

L'examen neurologique montrait : une diminution du tonus et de la force musculaire et des reflexes ostéo-tendineux légèrement augmentés.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude des dermatoglyphes :

Elle a montrée une arche simple au niveau des dix doigts.

B Etude de la chromatine sexuelle :

On a compté jusqu'à 4 corpuscules chromatiniens dans les cellules du frottis buccal et l'épithélium vaginal.

C Etude du caryotype :

L'étude de la culture des leucocytes montra à plusieurs reprises des cellules à 49 chromosomes, ainsi que les cultures de fibroblastes.

L'interprétation fut celle d'une pentasomie X.

D Etude des drumsticks :

L'étude de 5000 polynucléaires neutrophiles ne montra que 4 cellules à un drumstick.

Observation n° 7 : en 1971, Y. YAMADA et S. NERIISHI (78) ont rapporté le cas d'une enfant de 20 mois qui était la première d'une fratrie de deux.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 33 ans et la mère de 29 ans. Tous deux étaient en bonne santé et n'avaient pas été exposés aux radiations (NAGASAKI).
Ils n'étaient pas consanguins. Il n'y avait pas de maladie héréditaire familiale.
La sœur cadette était normale et en bonne santé.
La mère avait fait deux avortements et pendant le premier trimestre de cette grossesse eut une petite hémorragie génitale.

II A LA NAISSANCE

L'enfant pesait 2400 gr à terme.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 20 mois, on notait un retard staturo-pondéral : taille à 72 cm (- 3 DS), poids à 7580 gr (-3 DS).

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

On notait : un hypertélorisme, un strabisme interne de l'œil gauche, un épicanthus. La bouche était normale avec deux incisives supérieures et inférieures. On retenait également un chevauchement des orteils, un pli palmaire unique à gauche, un rachis normal.

Une cardiopathie évoluant depuis la naissance était responsable d'épisodes d'insuffisance cardiaque (pas de renseignement sur le type de la cardiopathie).

C Sur le plan psycho-moteur :

La station assise était acquise à 12 mois, et la station debout à 18 mois.
L'enfant ne parlait pas.
L'enfant décéda à l'âge de 28 mois d'une insuffisance cardiaque.
Il n'y eut pas de vérification anatomique.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude de la chromatine sexuelle :

Elle montra que 75 % des cellules étaient à chromatine positive et parmi elles, que 44 % avaient quatre masses chromatiniennes.

B Etude du caryotype :

Des cellules à 49 chromosomes étaient présentes dans les cultures de lymphocytes et de moelle osseuse.
Les trois chromosomes surnuméraires étaient du groupe C.
L'étude autoradiographique à la technique de la Thymidine Tritiée montra l'existence de quatre chromosomes à réplication tardive dans le groupe C.

Les caryotypes des parents et de la sœur cadette étaient normaux.

C Etude des drumsticks :

Sur 200 polynucléaires, 4 % avaient 2 drumsticks, 10 % en avaient un. Aucune cellule n'avait plus de 2 drumsticks.

Observation n° 8 : en 1972, P. COOKE, J. A. BLACK et D. J. CURTIS (13) rapportèrent le cas d'une enfant de 35 mois, deuxième d'une fratrie de deux.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 33 ans, ainsi que la mère.

II A LA NAISSANCE

Le poids de naissance était de 2500 gr à terme. On retenait une petite apnée.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 2 ans et 11 mois, l'enfant pesait 10600 gr (- 2 DS) avait une taille à 86 cm (- 2 DS), un rapport segment supérieur/ segment inférieur égal à 1,27 (normale = 1,30), un périmère crânien à 49 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

L'examen retenait : un hypertélorisme, un épicanthus, une petite bouche, un palais ogival, une ensellure nasale accentuée, une clinodactylie des 5èmes doigts avec défaut d'opposition du pouce gauche et défaut de flexion de ce même pouce.
Par ailleurs, on notait une hypotonie marquée, une hyperlaxité de toutes les articulations et une déformation en valgus des deux pieds. Les 2èmes et 4èmes orteils chevauchaient les 3èmes.

A l'âge de 3 mois, avait été noté un souffle systolique rude. Il avait disparu à l'âge de 2 ans et 11 mois, et il fut considéré qu'une petite communication interventriculaire s'était spontanément fermée.

C Sur le plan psycho-moteur :

Un retard psycho-moteur avait déjà été remarqué à l'âge de trois mois.
A 2 ans et 11 mois, le QI était d'environ 60 (STANFOR BINET).
L'enfant se présentait comme joyeuse, sociable, pouvant prononcer de courtes phrases.
Elle ne marchait pas seule, mais le faisait aidée.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude des dermatoglyphes :

Elle montra l'absence de pli de flexion distal du pouce gauche, des triradii axiaux en t. Le total des crêtes était de 45 .

B Etude du caryotype :

Un nombre quasi égal de cellules à 48 et 49 chromosomes fut trouvé. La majorité des cellules à 48 chromosomes avait 3 chromosomes à réplication tardive et la majorité des cellules à 49 chromosomes avait 4 chromosomes à réplication tardive avec un certain degré d'asynchronisme.

Un calcul avec extrapolation portant sur les résultats de plusieurs études des corps de BARR des cellules de la muqueuse buccale, permit de conclure à une mosaique 50 : 50 % de cellules à 4 X et à 5 X.

Observation n° 9 : en 1972, L. LARGET-PIET et collaborateurs (40) ont publié le premier cas français de pentasomie X chez une fillette de 5 ans.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 27 ans et la mère de 23 ans. Les parents n'étaient pas consanguins.
La mère avait fait un avortement spontané au deuxième mois d'une première grossesse.
Pendant cette deuxième gestation, la mère avait reçu des oestrogènes et de la progestérone.
Il n'y avait pas eu d'exposition à des radiations.

II A LA NAISSANCE

L'accouchement eu lieu au terme de 8 mois, avec un cri immédiat suivi d'une apnée de 2 minutes.
Le poids de naissance était de 2000 gr.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 4 ans et 6 mois, l'enfant mesurait 101 cm, pesait 15300 gr et avait un périmètre crânien de 47 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

L'examen retenait : un visage rond, des cheveux cassants et implantés bas, des oreilles bien placées mais grandes avec une hypertrophie de l'anthélix et de l'antitragus, des yeux bleus avec une anisocorie, un hypertélorisme et un épicanthus discret, des fentes palpébrales obliques en haut et en dehors, des cils de la paupière inférieure rares, une ensellure nasale très marquée, une bouche horizontale avec une hypertrophie de la lèvre supérieure, un palais ogival, des incisives latérales inférieures et supérieures mal implantées.
I l existait un retrognathisme .
Certains de ces traits donnaient à l'enfant un "faux air" de trisomie 21.
Le cou était court sans ptérigium colli. L'écart intermamelonnaire était augmenté (11cm).
Les membres supérieurs avaient une taille normale mais avec un cubitus valgus prononcé. Les mouvements de prono supination étaient impossibles. Il existait une hyperlaxité ligamentaire au niveau des deux mains et une clinodactylie des 5èmes doigts.

Les membres inférieurs étaient de taille normale. Leur racine était discrètement atrophiée. Malgré l'absence de hanche luxable et de pied bot, la marche était mal assurée et se faisait jambes écartées.
Il existait un naevus sur le coup de pied droit.

Il n'y avait pas d'ambiguité sexuelle. La répartition des graisses était normale.

Un souffle systolique peu intense, sans irradiations, était audible au 2ème espace intercostal gauche.

Il y avait une synostose radio-cubitale bilatérale expliquant l'impossibilité des mouvements de prono supination, et une spina bifida de S.I.

C Sur le plan psycho-moteur :
Les étapes de ce développement furent toujours franchies avec retard.
L'enfant tint sa tête à 4 mois ; la position assise fut acquise à 12 mois et la marche à 31 mois. L'enfant était très docile et à l'âge de 4 ans et 6 mois, le développement psycho-moteur se situait vers 2 ans.

IV ETUDE GENETIQUE
A Etude des dermatoglyphes :
Il existait 8 tourbillons sur les dix doigts.
Il y avait au total 110 crêtes digitales. Les triradii axiaux étaient en position t.
L'indice de CUMMINS était de 18 des deux côtés.

B Etude du caryotype :
L'examen chromosomique fut réalisé à partir d'une culture de lymphocytes sanguins. 40 mitoses furent examinées : les cellules possédaient 5 X.

Les caryotypes du père et de la mère étaient normaux.

L'étude autoradiographique par la Thymidine tritiée révéla que sur 58 mitoses : 53 avaient 4 X à réplication tardive ;
3 avaient 48 chromosomes avec 3 X "chauds" ;
2 avaient 46 chromosomes avec 2 X "chauds".

C Etude de la chromatine sexuelle :
L'examen des frottis buccaux montrèrent la présence de 4 corps de BARR dans 3 % des noyaux, 3 corps de BARR dans 11 %, 2 corps de BARR dans 16 % et d'un seul corps de BARR dans 28 %.

Le frottis buccal chez la mère révèla la présence d'un corps de BARR dans 25 % des cellules examinées.

L'examen de la chromatine buccale du père était négative.

D Etude des drumsticks :

Les drumsticks furent retrouvés dans 2 % des noyaux des polynucléaires. Aucun noyau n'en présentait plus d'un.

Observation n° 10: en 1973, B. BERGER et collaborateurs (6) ont rapporté le deuxième cas français de pentasomie X à propos d'une fille de 13 ans.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, les parents étaient tous deux âgés de 30 ans. Ils n'étaient pas consanguins.
On notait des antécédents de surdi-mutité chez une grand-mère maternelle et quelques cas de surdité dans la famille.
Le père avait été traité pour un asthme et un eczéma, et la mère pour une pleurésie.

II A LA NAISSANCE

Le poids de naissance était de 2850 gr à terme, l'accouchement ayant été normal.
On ne relevait aucun incident périnatal.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

Le développement fut normal. A 9 ans et demi, l'enfant pesait 32450 gr et mesurait 141 cm.
A 12 ans et demi, sa taille était de 161 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

On notait à l'examen : un hypertélorisme, un épicanthus, une obliquité des fentes palpébrales en haut et en dehors, une racine du nez large, des lèvres épaisses, une dystrophie dentaire avec absence des 2 incisives latérales supérieures et de la prémolaire définitive, un bourgeon prétragien à gauche, une implantation des oreilles normale, un repli de la racine de l'anthélix qui était dédoublée à droite.
L'aspect du tronc était très particulier avec des épaules étroites, tombantes et un bassin large.
Les organes génitaux externes étaient normaux.
L'attitude était déhanchée ; il y avait un genu valgum bilatéral et des pieds varus equin avec sole plantaire effondrée.
Aux membres supérieurs, on retenait une déformation du coude et une camptodactylie des 5èmes doigts.
Par ailleurs, la radiologie montrait une synostose radio-cubitale bilatérale , une antéversion du col fémoral et des côtes graciles et un peu horizontales.

C Sur le plan psycho-moteur :

Le développement fut lent. L'enfant avait marché à 2 ans et demi, avait dit "papa et maman" à 15 mois, avait reconnu les lettres à 7 ans. Le QI, estimé au test de BINET SIMON, était à 6 ans et 7 mois de 75.

A 13 ans, l'enfant, suivant une classe de perfectionnement, lisait à peu près correctement et faisait des opérations simples.

Par ailleurs, on notait qu'à l'âge de 7 ans, une lithiase urinaire avait été découverte mais son origine n'avait pu en être précisée.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude des dermatoglyphes :

Les plis palmaires étaient normaux.

Main droite : triradius axial en t 13 ; a4, b5, c7, d11, pelote en 9

Main gauche : triradius axial en t 13 ; a5, b7, c9, d13, pelote en 9

Pulpes digitales	I	II	III	IV	V
Main droite	T	Bc	Bc	Bc	Bc
Main gauche	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc

Le nombre total de crêtes était de 102.

B Etude de la chromatine sexuelle :

L'examen de 500 cellules de la muqueuse buccale avait montré la présence de cellules avec 4 corps de BARR, et les résultats étaient les suivants :

Nombre de corps de BARR :	0	I	2	3	4
Nombre de cellules :	189	136	94	67	14

C Etude du caryotype :

L'examen des chromosomes après culture de sang, montra un caryotype homogène avec 49 chromosomes, les cellules à 47 et 48 chromosomes ayant subi des pertes dues au hasard.

L'emploi de la technique des bandes G confirma que les chromosomes surnuméraires étaient des X.

Observation n° 11 : en 1975, GIOVANUCCI et collaborateurs (23) ont rapporté un nouveau cas de pentasomie X chez une enfant de 14 mois.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 28 ans et la mère de 26 ans. Ils n'étaient pas consanguins, mais tous deux en bonne santé.

La naissance avait eu lieu au terme d'une grossesse qui s'était déroulée normalement. L'accouchement avait été eutocique.

Il n'y avait pas eu de traitement médicamenteux ni d'irridiation pendant la grossesse.

II A LA NAISSANCE

L'enfant pesait 2300 gr pour un taille de 49 cm.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 8 mois et 15 jours, on notait un poids à 6400 gr, une taille à 63,5 cm (- 2 DS), et un périmètre crânien à 38,5 cm.

A l'âge de 14 mois et 10 jours, un poids de 7400 gr (- 2,5 DS) et une taille à 70,5 cm (- 2 DS).

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

Il n'y avait pas de malformation ni de dysmorphie évidentes.

Il existait cependant à l'âge de 8 mois et 15 jours une petite microcéphalie, un hypertélorisme discret et une obliquité en haut et en dehors des fentes palpébrales.

L'examen ne retenait pas d'anomalie des oreilles.

Le cou était court.

Les organes génitaux externes avaient un aspect normal.

Il n'y avait pas d'anomalie du squelette ni des membres.

C Sur le plan psycho-moteur :

A l'âge de 8 mois et 15 jours, l'enfant se tenait en position assise, et debout, tenue. Elle ne prononçait aucune syllabe et réagissait avec retard aux stimulations.

A l'âge de 14 mois et 10 jours, elle prononçait trois syllabes, se tenait debout.

Le retard psycho-moteur diminuait nettement.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude des dermatoglyphes

Elle montra un total de crêtes de 100, des triradii axiaux en t', et une figure en arche en IV à gauche.

B Etude de la chromatine sexuelle :

L'étude du frottis buccal donna :

0 corps de BARR	dans	46,2 %
1 corps de BARR	dans	28,74 %
2 corps de BARR	dans	20,12 %
3 corps de BARR	dans	4,20 %
4 corps de BARR	dans	0,74 %

C Etude du caryotype

Toutes les cellules étudiées sur une culture de lymphocytes du sang avaient 49 chromosomes. Les trois chromosomes surnuméraires appartenaient au groupe C.

Observation n° 12 : en 1975, L. KAUFMAN et collaborateurs (35) rapportèrent l'observation d'une enfant présentant un nouveau cas de pentasomie X.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, la mère était âgée de 29 ans, sans antécédent d'avortement.
Une nièce de la mère présentait une trisomie 21.
Cette grossesse c'était déroulée sans complication.

II A LA NAISSANCE.

Le poids était de 1980 gr à 44 semaines (travail provoqué).
Le liquide ammiotique était teinté, le placenta petit, l'Apgar à 6. Une apnée secondaire avait exigée une oxygénation.
L'examen ne retrouvait pas de souffle cardiaque.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 2 jours, la taille était de 45 cm, le périmètre crânien de 32,5 cm, le périmètre thoracique de 25,5 cm et le poids de 1910 gr (inférieur au 10ème percentile).

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

Les régions pariétales et occipitales étaient proéminantes.
L'examen retenait un anthélix et un antitragus atrophiés, une obliquité mongoloide des fentes palpébrales, un rétrognathisme, une clinodactylie du 5ème doigt, un pli palmaire unique à droite, un métatarsus varus bilatéral, un chevauchement du 2ème sur le 3ème orteil et du 5ème sur le 4ème.

A l'âge de deux mois, on notait un souffle 2/6 au bord gauche du sternum.
L'électrocardiogramme était normal.
Le cliché thoracique montrait une légère cardiomégalie et une hypervascularisation pulmonaire discrète.
L'ensemble était compatible avec un petit shunt gauche droit.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude des dermatoglyphes :

Le nombre d'arches était augmenté.

B Etude de la chromatine sexuelle :

Elle retrouvait des corps de BARR dans 94 % des cellules (9 % des cellules avaient 4 corps de BARR).

C Etude du caryotype :

L'étude faite sur lymphocytes et fibroblastes montra des cellules de caryotype 49 XXXXX.

Observation n° 13 : en 1975, M. T. MULCAHY et J. B. STEVENS (56) ont rapporté une nouvelle observation d'une fille présentant une pentasomie X.
Cette enfant était la deuxième de la fratrie.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 30 ans, et la mère de 29 ans. Ils étaient tous deux en bonne santé.

II A LA NAISSANCE

On notait un poids de 2260 gr au terme de 38 semaines, une taille de 43 cm et un périmètre crânien de 30,5 cm.

Certaines anomalies physiques étaient alors retenues :
un cou palmé, une implantation basse de cheveux très abondants, une obliquité mongoloide des fentes palpébrales, une ensellure nasale élargie, un pli palmaire unique à gauche, un chevauchement bilatéral du 4ème et du 5ème orteil.

Un souffle cardiaque était entendu.

L'apparence de l'enfant suggérait aux auteurs un syndrome de TURNER, amenant donc à pratiquer une étude cytogénétique qui mit en évidence un caryotype 49 XXXXX.

Observation n° 14 : en 1976, G. SEUX rapportait cette nouvelle observation de pentasomie X.(69)

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

L'arbre généléalogique était sans particularité. Les grands-parents étaient en bonne santé. Il n'y avait pas de consanguinité entre les parents.
A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 24 ans, en bonne santé apparente, sans antécédent pathologique particulier. (pas de notion d'irradiations).
La mère était âgée de 21 ans, en bonne santé apparente, sans antécédent pathologique. Elle n'avait jamais présenté d'avortement spontané. Elle ne suivait pas de traitement médicamenteux.
Elle avait présentée deux ans auparavant une première grossesse, qui avait été marquée par un contact rubéoleux.
Elle avait accouchée d'une fille dysmature de 2200 gr, décédée au 41ème jour de vie, d'une maladie des inclusions cytomégaliques (prouvée par une étude virologique, anatomopathologique et histologique).
Par ailleurs, ce premier enfant présentait un syndrome polymalformatif dont certains traits n'étaient pas sans rappeler ceux décrits dans l'observation. Son caryotype était 46 XX 16 q+.

Les études virologiques avaient montré la présence de virus cytomégalique dans les urines de la mère jusqu'en mai 1972, et l'étude sérologique avait montré un taux stable des anticorps fixant le complément vis à vis du virus cytomégalique.

Etude du caryotype des parents :
Le caryotype était normal chez la mère.
Un chromosome 16 marqueur était présent chez le père.

II A LA NAISSANCE

L'enfant naquit à terme à la fin d'une grossesse qui s'était déroulée sans incident particulier.
Elle était dysmature avec un poids de 2250 gr, une taille de 44 cm et un périmètre crânien de 31,5 cm. L'Apgar était à 10 à 1 minute.
L'examen en période néonatale retenait un syndrome dysmorphique modéré avec un hypertélorisme, un cou court, une ébauche de clinodactylie des auriculaires. ~~Une~~ implantation basse des pouces était discutée.

D'autre part, fut mis en évidence un gros souffle systolique latéro-sternal gauche associé à une cardiomégalie sur cliché thoracique. L'enfant fut alors traitée par des tonicardiaques.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

La dysmaturité et le retard staturo pondéral n'étaient pas corrigés à l'âge de 27 mois, l'enfant ayant cependant rattrapé une déviation standard.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

En période néonatale, étaient mis en évidence : un hypertélorisme, la brièveté du cou, une hyperlaxité articulaire avec subluxation interne des deux genoux, des mains et des pieds bots, une synostose radiocubitale bilatérale, une hyperlordose lombo-sacrée, une petite dysplasie de hanche (les examens ultérieurs confirmant un aspect dystrophique des extrémités supérieures des fémurs, une disparition du cartilage de conjugaison et une coxa vara). La plupart des composants de cette dysmorphie s'effacèrent au cours du développement, si bien qu'à 27 mois, l'habitus extérieur était pratiquement normal.

C Sur le plan cardio-vasculaire :

La présence d'une cardiopathie congénitale se confirmait.
Il s'agissait d'une communication interventriculaire de type II A ayant entrainé une insuffisance cardiaque en période néonatale.
A 6 mois, il n'existait aucun signe de défaillance cardiaque.
Un syndrome de WOLF PARKINSON WHITE fut évoqué sur l'aspect électrocardiographique.

D Sur le plan psycho-moteur :

L'examen neurologique en période néonatale était strictement normal ; un retard psycho-moteur important apparut progressivement.
Des électroencéphalogrammes enregistrés à 17, 18, et 19 mois ne permettaient de retenir aucune anomalie pathologique.
A 27 mois, l'enfant avait un niveau psycho-moteur de 1 an environ.

IV ETUDE GENETIQUE

A Etude des dermatoglyphes :

Elle montra : des plis de flexion des paumes normaux à droite et à gauche ;

des triradii axiaux en position t ;

des pelotes en 9 au niveau des deux paumes ;

une majorité de tourbillons à l'extrémité des doigts.

B Etude de la chromatine sexuelle :

Sur 100 cellules, on notait :

un corps de BARR dans	: 26 %
deux corps de BARR dans	: 29 %
trois corps de BARR dans	: 7 %
quatre corps de BARR dans	: 2 %

C Etude du caryotype :

L'examen chromosomique fut pratiqué sur culture de leucocytes et culture de fibroblastes.

On comptait 49 chromosomes dont 3 chromosomes surnuméraires identifiés à des chromosomes X sur toutes les mitoses des leucocytes étudiées.

L'étude des fibroblastes après traitement à la Bromodioxyuridine montra 4 chromosomes inactivés.

Le carytotype de la mère était 46 XX ; celui du père 46 XY 16q+, et celui de la sœur ainée 46 XX 16q+.

V AUTRES EXAMENS PRATIQUES

Les examens biologiques de routine (hémogramme, fonction rénale, ionogramme, calcémie et phosphorémie), étaient normaux.; de même pour le fond d'oeil, et l'urographie intraveineuse.

La recherche de virus cytomégalique dans les urines fut négative.

On ne retrouvá pas de malformation urinaire.

Les cheveux furent examinés et trouvés normaux.

Observation n° 15 : en 1977, A. TUMBA (75) a rapporté un nouveau cas de pentasomie X chez une enfant née en février 1976.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 32 ans et la mère de 30 ans; ils n'étaient pas consanguins.
La mère n'avait pas été exposée à des radiations avant la conception.
La patiente a été conçue immédiatement après l'arrêt de la contraception hormonale par la mère.
Cette enfant était la dernière d'une fratrie de trois enfants dont les deux ainés étaient bien portants.

On notait seulement au cours de la grossesse un hydramnios modéré lors des 5ème et 7ème mois.

II A LA NAISSANCE

Le poids était de 2150 gr au terme de 37 semaines (10ème percentile), la taille de 45,5 cm et le périmètre crânien de 31,5 cm.
Un faciès particulier était observé dès la naissance.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

L'enfant avait été vue aux 3ème, 6ème et 9ème mois. Le développement staturo-pondéral paraissait très lent.
Au 3ème mois, le poids était de 4000 gr, la taille de 56,5 cm et le périmètre crânien de 37,5 cm.
Au 6ème mois, le poids était de 6500 gr.
Au 9ème mois, le poids était de 6900 gr, la taille de 68 cm, et le périmètre crânien de 42,5 cm.

B Sur le plan dysmorphique et malformatif :

L'examen retenait : une obliquité mongoloide des fentes palpébrales, un hypertélorisme associé à l'aplatissement de la racine du nez avec micrognathie, une ébauche d'épicanthus à droite, des oreilles petites normalement implantées mais avec la présence d'un appendice pré-auriculaire gauche (sans malformation de configuration).
Les cheveux étaient normalement implantés sans ptérigium colli.
Une fente palatine était observée aux deux tiers de la partie postérieure du palais.

L'examen des mains et des pieds notait la présence d'une clino-dactylie bilatérale avec incurvation du 5ème doigt et incurvation de la 2ème et de la 3ème phalange de l'articulation distale et moyenne de la main gauche, une flexion de tous les doigts de la main et la présence d'un pli palmaire intermédiaire.
Par ailleurs, on notait une malposition généralisée de tous les orteils, un sinus pré-sacral profond et large, et l'absence d'anomalie du coude.
L'examen cardio-vasculaire était normal, de même que les organes génitaux externes.

C Sur le plan psycho-moteur :
Les auteurs ne retenaient qu'une hypotonie généralisée persistante aux examens des 3ème, 6ème et 9ème mois.

IV ETUDE GENETIQUE
A Etude de la chromatine sexuelle :
Elle fut faite sur des fibroblastes après culture de peau :

Nombre de corps de BARR	0	I	2	3	4	TOTAL
Nombre de cellules examinées	771	199	81	47	18	1116
Pourcentage	69,2%	17,8%	7,2%	4,2%	1,6%	100%

B Etude du caryotype :
Le caryotype, avec l'étude desfibroblastes et du sang périphérique était homogène avec 49 chromosomes. Les chromosomes surnuméraires étaient des X.
L'étude autoradiographique confirme l'existence des 5 X, dont 4 étaient marqués de manière intensive et tardive par rapport aux autres chromosomes.
Le caryotype des parents était normal.

C Etude du groupe sanguin X ga :
La patiente et les parents étaient tous du même groupe sanguin Xg (a+).

Observation n° 16 : en 1978, S. MOEDJONO et collaborateurs (54) ont décrit un nouveau cas de pentasomie X particulier par son association à une hypoglycémie avec cétose.
Il s'agissait d'un premier enfant.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 32 ans et la mère de 29 ans.
La grossesse s'était déroulée sans complication.

II A LA NAISSANCE

Au terme de 44 semaines, le poids était de 1910 gr, (inférieur au 10ème percentile), la taille de 45 cm et le périmètre crânien de 32,5 cm.
L'examen en période néonatale notait un occiput proéminant, une obliquité mongoloide des fentes palpébrales, des anomalies des oreilles (antitragus), une micrognathie, des plis à la face postérieure du cou, une clinodactylie bilatérale, des 4èmes et 5èmes orteils courts avec une légère syndactylie bilatérale entre le 2ème et le 3ème orteil, un pli palmaire transverse à droite, une luxation de hanches bilatérale.
Le thorax, l'abdomen et les organes génitaux externes étaient normaux.
Radiologiquement, on mettait en évidence une synostose radio-cubitale bilatérale (avec un radius et un cubitus peu développés), une subluxation bilatérale de hanches (avec un acetabulum peu développé), un métatarsus varus bilatéral.

III EVOLUTION

A Sur le plan staturo-pondéral :

A l'âge de 2 ans et demi, le poids, la taille et le périmètre crânien étaient inférieurs au 3ème percentile.

B Sur le plan psycho-moteur :

Le développement était de 12 mois à 18 mois, et de 18 mois à 30 mois.

C Sur le plan cardio-vasculaire :

Aucune anomalie n'avait été rapportée par les auteurs.

A l'âge de 2 ans et demi, l'enfant présentait des épisodes de léthargie, améliorés par l'alimentation.
Après 22 heures de jeûne, la patiente devenait léthargique, présentait des sueurs ; la glusosémie était à 0,41 gr/litre s'accompagnant d'une cétose, d'une hypoalaminémie et d'une hypoinsulinémie.

D Etude du caryotype :
Le caryotype de l'enfant était 49 XXXXX.
Le caryotype des parents était normal.

Observation n° 17 : en 1979, G. CARPENTER et M. CONNOLY (12) ont dédrit une nouvelle observation.
Il s'agissait d'un enfant premier né.

I ANTECEDENTS FAMILIAUX

A la naissance de l'enfant, le père était âgé de 24 ans et la mère de 23 ans.
Il n'y avait pas de pathologie familiale particulière en dehors d'un cousin atteint de trisomie 21.
Cette grossesse s'était déroulée sans problème et sans exposition à des radiations.

II A LA NAISSANCE

L'enfant était né à terme, par césarienne (présentation de siège). Il pesait 2950 gr pour une taille de 44 cm.
L'Apgar était côté à 3 à 1 minute et à 4 à 5 minutes, avec une détresse respiratoire et un rythme cardiaque inférieur à 80 par minute.
L'enfant fut intubé et mis en couveuse.
L'examen en période néonatale mettait en évidence une brachycéphalie avec une implantation basse de l'oreille droite, un hypertélorisme, un cou palmé, un faciès mongoloide avec un discret épicanthus bilatéral.
Les organes génitaux, le thorax et les mamelons avaient un aspect normal.
Le foie était perçu à 2 ou 3 cm en dessous du rebord costal.
On notait aussi des plis simiens au niveau des mains et un pli sur les deux tiers antérieurs des pieds, des doigts normaux sans clinodactylie, un pied droit varus equin. Les dermatoglyphes n'ont pas été étudiés.
Le rythme cardiaque était régulier sans souffle. Une comparaison des gaz du sang entre l'artère ombilicale et l'artère radiale droite montra une différence marquée de PO2, indiquant la persistance d'une circulation foetale, pour laquelle la Tolazoline (PRISCOL®) fut administrée. La réponse fut discrète.

Par ailleurs, le cliché thoracique montra un épanchement pleural bilatéral qui fut ponctionné ; un pneumothorax bilatéral s'ensuivit nécessitant un drainage bilatéral.

III EVOLUTION

En dépit d'une ventilation assistée, l'enfant décéda au 2ème jour de vie.
L'autopsie mit en évidence un foramen ovale et un canal artériel patent avec une hypertrophie et une dilatation du ventricule droit.

On trouva par ailleurs une coarctation de l'aorte distale située au-delà de l'artère sous-clavière, ainsi que des anomalies au niveau des lobes pulmonaires.

A l'examen microscopique, les ovaires étaient composés essentiellement de tissu conjonctif ressemblant au stroma ovarien ;
ces structures représentaient des follicules atrophiés.
Aucun ovule intact ne fut trouvé.
Il y avait quelques cellules qui pouvaient représenter des ovules dégénérés.

IV ETUDE GENETIQUE

L'étude cytogénétique du sang périphérique montra un caryotype avec 49 XXXXX.

ETUDE SYNTHETIQUE DE LA CONSTITUTION 49 XXXXX

La pentasomie X a été décrite 15 fois à l'état pur, et 3 fois comme mosaïque.
Comme le montre le tableau récapitulatif, l'aspect clinique des mosaïques est peu différent de celui des pentasomies pures, si bien que nous avons associé l'étude des mosaïques à celle des autres cas.

I AGE DES PARENTS

L'âge maternel moyen est de 28,29 ans, et l'âge paternel moyen de 30,8 ans.
Il ne semble donc pas que l'on puisse incriminer un vieillissement de la lignée germinale comme étiologie à la pentasomie X.
Mais le nombre réduit d'observations donne peu de valeur à ces chiffres.

II AUTRES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES FAMILIALES CONNUES

Une trisomie 21 est retrouvée à deux reprises dans la famille : l'une chez une nièce maternelle, l'autre chez un cousin.
Il n'y a pas de notion d'irradiation maternelle ou paternelle, ni de prise médicamenteuse particulière.

III ANTECEDENTS MATERNELS D'INFECTION A CYTOMEGALO VIRUS

Deux observations sur les 18 rapportées font état d'une infection à cytomégalo virus :

a) Dans l'observation de G. SEUX (69), la deuxième enfant de la fratrie est décédée au 41ème jour de vie d'une infection à cytomégalo virus, prouvée par l'étude virologique, anatomo-pathologique et histologique. Cette enfant présentait également un syndrome polymalformatif dont certains traits rappelaient celui de la proposante atteinte de pentasomie X, (cou court, luxation bilatérale de hanches, hyperlaxité du genou gauche avec luxation, un pied bot bilatéral, des angiomes).
Le caryotype de cette enfant était 46 XX (16 q+).
A noter cependant que la grossesse pour cette deuxième enfant avait été marquée d'un contact rubéoleux au 3ème mois et que les résultats de l'étude sérologique chez l'enfant ne sont pas rapportés dans l'observation.

Les recherches virologiques ont montré la présence de virus cytomégaliques dans les urines de la mère jusqu'au 7ème mois avant la conception de l'enfant atteinte de pentasomie X.
L'étude sérologique a montré un taux stable des anticorps fixant le complément vis à vis du virus cytomégalique.
L'enfant atteinte de pentasomie X ne présentait aucun signe clinique d'infection à cytomégalo virus, et les recherches de virus dans les urines ont toujours été négatives.

L'auteur remarque qu'une altération des gonocytes de la mère par le virus serait possible et pourrait s'exprimer par une non-disjonction chromosomique.

b) Dans notre observation, a été mise en évidence la présence d'IgM spécifiques chez l'enfant en période néonatale.
Cependant, cette découverte ne permet pas d'affirmer une maladie des inclusions cytomégaliques car une fausse positivité est possible. Seul l'isolement du virus permet d'affirmer la maladie chez le nouveau-né (urine, globules blancs, salive, placenta).
Cette recherche n'a pas été possible pour des raisons techniques dans notre observation.

Dans le chapitre de l'étude cytogénétique, nous reviendrons plus en détails sur ces constatations, et sur leur rôle possible dans la survenue d'une aberration chromosomique.

LE PHENOTYPE

I POIDS DE NAISSANCE

Le poids de naissance moyen est de 2358 gr (de 1814 gr à 2950 gr).
Le terme est indiqué par les auteurs dans 13 observations :
- 4 fois sur 13, il s'agit de prématurés ; deux de ces prématurés présentent un retard de croissance intra-utérine ;
- 3 enfants sur 13 sont post-matures avec un terme de 44 semaines et respectivement des poids de 2920 gr, 1980 gr et 1910 gr.;
- 6 enfants sur 13 sont nés à terme : quatre d'entre eux présentent un retard de croissance intra-utérine.

Le retard de croissance intra-utérine se définissant par un poids inférieur au 10ème percentile sur la courbe de LUBCHENKO, a été retrouvé chez un enfant sur deux.

II TAILLE

Nous allons envisager l'évolution staturale de ces enfants :
Des renseignements sont donnés par les auteurs à propos de la taille à des âges variables (autres qu'en période néonatale), treize fois sur dix sept.:
- 6 fois sur 13, la taille est comprise entre -1 et -2 DS par rapport à la moyenne ;
- 3 fois sur 13, la taille est inférieure ou égale à -3 DS ;
- 1 fois sur 13, la taille est à + 2,8 DS.

Dans l'ensemble, ces enfants atteints de pentasomie X présentent un retard statural qui peut dans certains cas, être un véritable nanisme.

III EVOLUTION PONDERALE

Nous envisagerons le poids par rapport à la taille.
Dans l'ensemble, le poids se situe entre + 1,2 DS et - 1,6 DS par rapport à la taille.
Dans l'observation de KESAREE (36), le poids est à -2,9 DS par rapport à la taille.

La pentasomie X semble donc s'accompagner d'une hypotrophie staturo-pondérale harmonieuse.

IV LE SEGMENT CEPHALIQUE

A) Le périmètre crânien :

Nous avons pris pour référence les tables de SEMPE et PEDRON.
Nous retrouvons deux microcéphalies vraies, inférieures à - 2 DS par rapport à la taille (10 et 40).
Dans les autres cas, le périmètre crânien se situe entre - 1 et - 2 DS. Seule exception, le cas de COOKE à + 1 DS.

Dans l'ensemble, la microcéphalie vraie n'est pas constante, mais il y a une tendance générale à avoir un périmètre crânien petit par rapport à la taille.

B) Les yeux :

Les anomalies sont fréquentes : hypertélorisme 13 fois sur 18, obliquité mongoloide des fentes palpébrales 12 fois sur 18, épicanthus 9 fois sur 18.
Il a été noté également des plages mélaniques au niveau de l'iris (36), des épisodes de mouvements incoordonnés des yeux (10 et observation personnelle), un strabisme (65, 78 et observation personnelle).

C) Le nez :

La racine du nez est souvent aplatie avec accentuation de l' ensellure nasale.

D) Les oreilles :

Elles peuvent être normales dans leur implantation et dans leur configuration. Elles sont parfois bas implantées, mal ourlées. GORDON a signalé l'absence de lobules, LARGET-PIET une hypertrophie de l'anthélix et de l'antitragus, BERGER un dédoublement de la racine de l'anthélix et un bourgeon prétragien, KAUFMAN une atrophie de l'anthélix et de l'antitragus, MOEDJONO une hypertrophie de l'antitragus et ZAJACKOWSKA note la présence d'un pertuis pré-auriculaire.

E) La cavité buccale :

Le palais est ogival dans trois observations (13, 40 et 65).
Les lèvres sont souvent épaisses, éversées, présentant des sillons.
Une atteinte de la dentition est notée quatre fois.
Un micrognatisme a été observé cinq fois. Il était responsable dans notre observation d'une gêne à l'ouverture de la bouche.
Dans l'observation de TUMBA (75), l'enfant présente une fente palatine.

F) Les cheveux :

Leur implantation est basse dans quatre observations.
Dans l'une d'elles, s'y associe un ptérigium colli.

G) Le cou :

Dans les observations de MULCAHY et de CARPENTER (56 et 12), est retrouvé un ptérigium colli. L'aspect des enfants a fait évoqué initialement le diagnostic de syndrome de TURNER.
Un cou court est noté sept fois.

Remarquons que dans certaines observations (SEUX et observation personnelle), le syndrome dysmorphique tend à diminer d'intensité.

V LES MEMBRES

A) Les épaules :

Seul BERGER (6) parle d'épaules tombantes.

B) Le coude :

Les anomalies du coude sont relevées dans huit observations.
Il est précisé cinq fois qu'il s'agit d'une synostose radio-cubitale.
Une fois un élargissement de l'articulation radio-cubitale est noté.
LARGET-PIET (40) indique un cubitus valgus éxagéré.

C Les mains :

Onze fois, le 5ème doigt est atteint : il s'agit le plus souvent d'une clinodactylie, une fois d'une camptodactylie (BERGER), une fois d'un simple racourcissement du 5ème doigt (GORDON).
Les mains sont parfois considérées comme petites. Dans l'observation de SEUX (69), l'enfant présentait des mains bottes bilatérales.
A noter aussi l'implantation basse des pouces (SEUX, observation personnelle), un défautd'opposition et de flexion du pouce (COOKE), la présence d'un pli palmaire transverse notée sept fois.

ZAJACKOWSKA rapporte l'observation d'un nouveau-né présentant un lymphoedème de la main et des pieds évoquant le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH.

D) Les hanches et le bassin :

Des anomalies ont été retrouvées six fois, mais elles sont variables d'une observation à l'autre : BRODY signale une anomalie de la hanche sans indication supplémentaire ; GORDON et SEUX signalent une dysplasie de hanches; BERGER note une antéversion du col fémoral et SERGOVICH signale une coxavalga.
Dans notre observation, les ailes iliaques sont arrondies.

E) Les genoux :

RICCI et BERGER signalent un genu valgum, MULCAHY une subluxation.

F) Les pieds :

Quinze observations font état de malformations : il s'agit six fois de pieds bots varus equin, mais aussi de chevauchement des orteils, de syndactylie, de pieds petits, d'un lymphoedème (ZAJACKOWSKA).

G) Une hyperlaxité articulaire est notée trois fois (COOKE, LARGET-PIET, SEUX).

H) Le rachis :

Un spina bifida de S1 et une anomalie du corps vertébral de S5 ont été décrits.

Il faut par ailleurs, signaler que l'écart intermamelonnaire est parfois augmenté.

VI LES ORGANES GENITAUX

A) Organes génitaux externes :

Dans les observations faites en période néonatale, ils sont normaux, mais il apparait ensuite un hypogénitalisme net, hormis dans l'observation de la mosaïque XO/XX/XXX/XXXXX décrite par GORDON.
Dans ce dernier cas, est décrite l'apparition d'une ménopause précoce. Ce mode évolutif particulier est sans doute à rattacher au fait qu'il s'agissait d'une mosaïque.

B) Organes génitaux internes :

On dispose de peu de renseignements car ce syndrome est décrit en général chez des enfants jeunes.
Par ailleurs, il y a peu d'études histologiques.
Dans les observations de RICCI et de SERGOVICH, l'utérus est petit.
Dans l'observation de GORDON, a été pratiquée une laparotomie exploratrice qui a montré un utérus de taille normale, avec la présence de deux ovaires. Histologiquement, le stroma ovarien était hypocellulaire sans follicule en voie de maturation : ces ovaires semblant donc en involution.
L'étude chromosomique du tissu ovarien n'a pas été possible. Cette observation concerne une malade de 19 ans.

Dans l'observation de CARPENTER concernant une enfant décédée en période néonatale, une étude anatomopathologique des ovaires a été pratiquée : ils étaient composés essentiellement de tissu conjonctif ressemblant à du stroma ovarien.
Chaque ovaire contenait quelques structures tubulaires bordées par des cellules ressemblant à celles de la granulosa. Ces structures semblaient représenter des follicules atrophiques.
Aucun ovule intact ne fut retrouvé au sein de ces structures de type folliculaire.
Il y avait quelques cellules qui pouvaient représenter des ovules dégénérés.

VII LES MALFORMATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Elles sont retrouvées dix fois. Il s'agit trois fois de canal artériel, deux fois de communication interventriculaire, et d'une coarctation de l'aorte.
Dans les autres cas, le diagnostic anatomique n'est pas décrit.
Dans l'observation de SEUX, une communication interventriculaire est associée à un syndrome de WOLF PARKINSON WHITE.

VIII LES DERMATOGLYPHES

Les éléments principaux sont les suivants : un pli palmaire unique a été noté dans sept observations ; lorsqu'il a été étudié, le nombre total de crêtes des figures digitales est abaissé par rapport aux femmes à caryotype 46 XX, alors que chez les femmes normales, il est de 127,73 plus ou moins 52,51 (HOLT).
Les nombres fournis sont de 14 pour RICCI, 45 pour COOKE, 110 pour LARGET-PIET, 102 pour BERGER, 82 pour GIOVANUCCI, 33 pour ZAJACKOWSKA . 0 pour SERGOVICH et 51 dans notre observation personnelle.

Il est a noter que cinq fois, le nombre total de crêtes est supérieur aux résultats de la formule de PENROSE.
Selon lui, les gonosomes supplémentaires conduisent à diminuer le compte digital qui se calculerait ainsi :

Compte digital (CDT) = 187 - 30 X - 12 Y

(X et Y étant le nombre de chromosomes X et Y),c'est à dire CDT égal à 37 dans l'éventualité d'une pentasomie X.

Les triradii axiaux sont notés huit fois : trois fois ils sont en position t' et cinq fois en position t.

LE DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

Neuf fois sur dix sept, le retard psycho-moteur a été le motif de découverte. L'attention ayant souvent été attirée du fait d'une association à des malformations mineures. Il s'agit essentiellement des observations rapportées en dehors de la période néonatale.

Deux exceptions : l'observation de BERGER où le retard psycho-moteur est modéré et où il semble que ce soit la dysmorphie qui ait principalement poussé au caryotype.

L'observation de GORDON où c'est l'apparition d'une ménopause précoce à 19 ans qui a fait pratiquer le caryotype (mais il s'agit d'une mosaïque).

Le retard psycho-moteur est un élément constant mais qui n'a pas été chiffré par tous les auteurs.
Il semble aller de la débilité profonde avec un Q.I. inférieur à 20 dans l'observation de SERGOVICH, à une débilité légère avec un Q.I. de 75 dans l'observation de BERGER.

Parmi les enfants, pentasomie X, diagnostiqués en période néonatale, un retard psycho-moteur apparait progressivement.
Il ne semble pas y avoir de déficit électif.
Il faut noter que les atteintes les plus sévères se voient chez un enfant de 13 ans (Q.I. à 25) et un enfant de 16 ans (Q.I. à 20).

Peut-être y a-t-il une baisse progressive du niveau intellectuel au fil des années, comme l'avait noté SHAPIRO dans une observation de caryotype 49 XXXXY (70).

Il sera sans aucun doute intéressant d'étudier l'évolution intellectuelle des nourrissons porteurs de pentasomie X.
Par ailleurs, ces nourrissons présentent fréquemment une note hypotonique.
L'électroencéphalogramme est normal ou montre de très légères anomalies. (RICCI).
Une pneumoencéphalographie gazeuse a été pratiquée chez la malade de SERGOVICH et permettait de retenir une possibilité d'atrophie corticale.

EN RESUME :

Il est impossible de parler d'un syndrome penta X car aucune anomalie ou association d'anomalies n'est constante ni caractéristique.

On peut cependant retenir comme particularités fréquentes dans la constitution 49 XXXXX :

- le retard de croissance intra-utérine à la naissance ;
- une tendance à l'hypotrophie staturo-pondérale harmonieuse ;
- l'hypertélorisme, l'obliquité mongoloïde des fentes palpébrales et l'épicanthus ;
- des anomalies du coude et notamment la synostose radio-cubitale ;
- des anomalies du 5ème doigt de la main et notamment la clinodactylie ;
- des anomalies très variées au niveau des pieds ;
- des malformations cardio-vasculaires ;
- un hypogénitalisme et probablement l'absence de fertilité des formes homogènes ;
- un retard psycho-moteur d'intensité variable mais généralement profond.

TABLEAU RECAPITULATIF (II)

	Age de la patiente	Age du père à la naissance	Age de la mère à la naissance	Poids de Naissance	Poids à l'âge du diagnostic (DS / taille)	Taille (DS / âge corrigé)	P.C. (DS / taille)	Développemen psycho-moteu	Antécédents d'avortements	Consanguinité	Autres aberrations chromosomiques dans la famille	Rang de la patiente dans la fra
KESAREE 1963	16 mois	26 ans	22 ans	1814 gr	5900 gr (- 2,9)	71 cm (-1,5)	42,5 cm (-1,8)	Retard important	-			4/5
BRODY 1967	29 mois	48 ans	42 ans	2920 gr	12640 gr (+ 1,2)	82,6 cm (-1,7)	43 cm (-3,3)	12 mois à 29 mois		+		7/8
GORDON 1967	19 ans	-	-		52000 gr (normal)	160 cm (normal)	-	+				2/
RICCI 1968	13 ans	43 ans	36 ans	2500 gr	26500 gr (+0,5)	126 cm (-4,7)	50 cm (-1,5)	Q.I. = 25 à 13 ans	+			1/2
ZAJACKOWSKA 1970	20 mois	25 ans	22 ans		-	-	-	10 mois à 20 mois		-		1/1
SERGOVICH 1971	16 ans	33 ans	30 ans	2600 gr	28000 gr (-0,8)	138 cm (-4)	53 cm	Q.I. 20 à 16 ans	-			2/5
YAMADA 1971	20 mois	33 ans	29 ans	2400 gr (<10è percentile)	7580 gr (-1,2)	72 cm (-3)	-	+	+	-		1/2
COOKE 1972	35 mois	33 ans	33 ans	2500 gr (<10è percentile)	10600 gr (-1,1)	86 cm (-1,8)	49 cm (+0,8)	Q.I. = 60 à 35 mois				2/2
LARGET-PIET 1972	4 ans 6 mois	27 ans	23 ans	2000 gr	15300 gr (normal)	101 cm (-0,5)	47 cm (-2,1)	2 ans à 4 ans et 1/	+	-		1/1
BERGER 1973	9 ans 6 mois	30 ans	30 ans	2850 gr	32450 gr (normal)	141 cm (+2,8)	-	Q.I. = 75 à 6 ans 7 m		-		
GIOVANUCCI 1975	14 mois	28 ans	26 ans	2300 gr	7400 gr (-1,3)	70,5 cm (-1,7)	-	Retard discret		-		
KAUFMAN 1975	Période néonatale	-	29 ans	1980 gr (<10è percentile)	-	-	-				Trisomie 21 (nièce mat.)	
MULCAHY 1975	Période néonatale	30 ans	29 ans	2260 gr (<10è percentile)	-	-	-					2/
SEUX 1976	27 mois	24 ans	21 ans	2250 gr (<10è percentile)	10400 gr (normal)	79,5 cm (-2,3)	-	12 mois à 27 mois	-	-		
TUMBA 1977	9 mois	32 ans	30 ans	2150 gr (<10è percentile)	6900 gr (-1,25)	68 cm (normal)	42,5 cm (-0,8)	+		-		3/3
MOEDJONO 1978	30 mois	32 ans	29 ans	1910 gr (<10è percentile)	-	-	-	12 mois à 18 18 mois à 30				1
CARPENTIER 1979	Période néonatale	24 ans	23 ans	2950 gr	-	-	-				Trisomie 21 (cousin)	1/1
OBSERVATION PERSON.	Période néonatale	25 ans	27 ans	2340 gr	6850 gr à 13 mois	69 cm (-1,9)	42 cm (-1,8)	6 mois à 13 mois	+	-		3/3

LA PENTASOMIE X ET LES AUTRES ABERRATIONS DE L'X

Le but de ce chapitre est de :

- Premièrement, de rappeler les différentes informations caractérisant les anomalies du nombre de chromosomes X ;

- Deuxièmement, de comparer ces anomalies à la pentasomie X ;

- Troisièmement, d'essayer d'aborder le rôle du chromosome X à partir de ces anomalies chromosomiques.

LES PRINCIPALES ABERRATIONS DU CHROMOSOME X

LE SYNDROME 45 XO OU SYNDROME DE TURNER

C'est la plus fréquente des anomalies sexuelles de morphotype féminin : elle touche suivant les auteurs, de 0,3 à 0,4 pour mille filles.

A noter que les recherches en Institutions spécialisées pour retardés mentaux sévères, ne dépistent pas plus de turnériens que dans la population générale.

Le phénotype est très variable d'un sujet à l'autre et comporte dans sa forme complète :

- un petit poids de naissance classiquement égal à 2500 gr, il est pour HECQUARD (28) de 2875 gr ;

- une petite taille : à la naissance, l'enfant est chétif; à l'âge adulte, sa taille sera comprise entre 140 cm et 150 cm, (la croissance étant très lente, l'écart s'accentue surtout à la puberté.)

- une dysmorphie faciale avec un visage triangulaire. Par ailleurs on peut noter un épicanthus bilatéral, un strabisme, un ptosis, des opacités cristaliniennes, un hypertélorisme. FRANÇOIS et BERGER notent que ces anomalies (hormis l'épicanthus), ne sont pas significativement plus fréquentes que dans la population générale ;

- sur le plan O. R. L., HECQUARD note la possibilité d'une micrognathie, d'une voute palatine ogivale, de dysplasies dentaires ;

- un ptérigium colli avec implantation basse des cheveux ;

- un thorax en bouclier ;

- des malformations au niveau du membre supérieur : un cubitus valgus; au poignet les os du carpe décrivent une courbe ogivale en raison de l'ascension du semi-lunaire, et l'angle carpien est réduit (il mesure moins de 130 ° qui est sa valeur normale); l'extrémité inférieure du radius est un peu trop oblique en bas et en dehors; une brièveté du 4ème métacarpien (normalement la somme des longueurs de la phalange et de la phalangette est égale à la longueur du métacarpien). Il existe une augmentation de la transparence du squelette sans ostéoporose vraie.
  Pour MAROTEAUX (51) cette transparence peut être observée dès le plus jeune âge : elle donne un aspect grossier de la trame des épiphyses avec parfois de petites géodes. Cet aspect étant bien visible sur les os du carpe et sur les épiphyses des métacarpiens, elle semble avoir une grande importance pour confirmer le diagnostic de syndrome de TURNER.

- des malformations au niveau du membre inférieur : une réduction de la hauteur de l'épiphyse tibiale supérieure dans sa partie interne (signe de KOSOWICZ) ; ce signe est en général bilatéral et symétrique.
  MAROTEAUX note que les images du genou ne sont guère réalisées avant la 7ème année de vie.
  Sont aussi présents une luxation de hanche, un genu varum, un pied creux, des anomalies des métatarsiens.

- le rachis peut présenter une scoliose, un spina bifida, un amincissement des plateaux vertébraux, une hypoplasie de la 1ère vertèbre cervicale.
  De façon générale, il y a un retard d'apparition des points d'ossification et de la soudure des cartilages. Ce retard va situer l'enfant en dessous de deux à trois ans d'âge réel à la puberté.

- au niveau cutané, les naevi sont très évocateurs.
  On peut noter aussi une hyperlaxité cutanée et l'oedème des dos des mains et des pieds chez le nouveau-né.

- les dermatoglyphes : il y a une augmentation du nombre total des crêtes digitales.

- des malformations viscérales : on trouve: des anomalies cardio-vasculaires dans 27 % des cas (avec la coarctation plus fréquente que les autres malformations); des néphropathies; une association possible avec un diabète sucré, une insuffisance cortico-surrénale ou des anomalies thyroidiennes; un infantilisme génital (aménnohrée primaire avec une absence de développement des organes génitaux externes). Cette insuffisance s'associe à une hypergonadotrophinurie qui signe l'intégrité hypophysaire et les lésions au niveau des gonades.
  Sur le plan histologique, les gonades sont remplacées par des bandelettes fibreuses (le mécanisme de cette dégénésie étant discuté).
  On a décrit des observations de fertilité chez des femmes ayant une mosaique gonosomique avec un clone 45 X (76)
  En effet, il semble que la constitution 45 X homogène, s'accompagne toujours de stérilité ; seules les mosaïques de type 45 X/ 46 XX/47 XXX peuvent s'accompagner de fertilité. En fait chez ces mosaïques, ce sont les cellules XX qui prédominent le plus souvent.

- le niveau psycho-moteur est variable : le Q. I. est égal à 96 avec une dispersion de 55 à 125. Ce Q. I. moyen subnormal explique que la fréquence du TURNER ne soit pas affectée par un biais de recrutement quelconque.

LA CONSTITUTION 47 XXX

- La fréquence varie suivant les populations étudiées. Elle peut-être estimée à 0,56 pour mille à la naissance, et si on prend des groupes d'âges plus variés, elle serait de 0,81 pour mille (3).

  Pour BARR (3), la fréquence est de 4,8 pour mille chez les débiles mentaux, et de 2,7 pour mille chez les malades mentaux.

  MOOR (55), étudiant 8286 femmes malades mentales, trouve 28 triplo X soit 3,4 pour mille contre 0,87 pour mille dans la population normale.

  Il semble donc que la constitution triplo X prédispose aux affections psychiatriques.

- L'âge des parents est de 32,8 ans pour la mère et de 36,5 ans pour le père(28).

- Le poids de naissance est en moyenne de 2890 gr.

- BARR étudiant 135 triplo X, note que 84 sujets n'ont aucune anomalie physique, et que 14 patientesprésentent des anomalies multiples sévères. Parmi les 37 patientesrestantes des anomalies sont classées comme mineures.

  Aucun élément caractéristique n'est pathognomonique du triplo X. Des anomalies variées du squelette sont mentionnées parmi les 37 cas ci-dessus (périmètre crânien anormal, palais ogival, asymétrie faciale, cyphose, scoliose. Anomalies de forme des doigts. Pathologie de la tête fémorale. Pieds bots).

  En définitive, environ 62 % de cette population de femmes triplo X est physiquement normale. La véritable proportion est peutêtre plus élevée (à cause du biais de recrutement de la population étudiée par BARR).

  La taille est normale, de 160 cm.

L'étude des dermatoglyphes montre un excès de boucles radiales et d'arches, et un compte de stries digitales diminué.

- Troubles psycho-moteurs et débilité mentale :

Pour BARR, il est indubitable que la constitution triplo X prédispose à un retard intellectuel et aux maladies mentales. Pourtant, l'importance de cette prédisposition ne peut être établie à cause du biais introduit par le mode de recrutement.

Par ailleurs, il y a très peu d'informations concernant la fréquence des déficits intellectuels légers et des formes les moins sévères de psychopathologie.

Ces biais de recrutement rendent compte de résultats variables suivant les auteurs : pour BARR, le Q.I. moyen est de 54 environ, pour DEGROUCHY, le Q.I. est normal une fois sur trois, et légèrement abaissé dans les deux autres tiers, et pour HECQUARD, le Q.I. est normal dans 50 à 75 % des cas.

De toutes façons, il est sûr que l'intelligence chez les triplo X peut être normale.

La plupart des femmes présentant l'aberration triplo X a été découverte parmi des populations d'arriérés mentaux ou bien de maladies mentales, ainsi la fréquence du triplo X parmi les schizophrènes est de 3,5 pour mille.

Le risque de maladie mentale est incontestablement élevé parmi les femmes triplo X.

- Fertilité :

Dans la majorité des cas, les fonctions de reproduction sont normales. BARR dans son étude, relève 67 naissances vivantes, deux fausses couches et deux avortements provoqués.
Sur 29 enfants nés de mère triplo X, et dont les chromosomes ont été examinés, 24 avaient un caryotype normal, et cinq anomalies furent constatées : un syndrome de KLINEFELTER né d'une mère triplo X et deux autres de mère mosaique X/XXX; deux mosaiques XX/XXY et XY/XXY nés de mères mosaique XX/XXX.

Ainsi, dans la majorité des cas, la descendance d'une mère triplo X a un caryotype normal.

Pour BARR, le chromosome X supplémentaire accroit la susceptibilité à la dysplasie ovarienne. Des troubles des règles sont observés dans 28 cas sur 101, correspondants à des dysplasies ovariennes sévères.

Mécanisme de la constitution triplo X :

Trois mécanismes sont possibles pour HECQUARD (28) :

1°) non disjonction lors de la première ou de la deuxième meiose maternelle ;

2°) non disjonction lors de la première ou de la deuxième meiose maternelle associée à une non disjonction lors de la première ou de la deuxième meiose paternelle (25/XXX + 22 OX donne 47 XXX) ;

3°) non disjonction des deux chromosomes X lors de la première division mitotique du zygote XX.

BARR note que dans 155 cas étudiés, l'âge maternel moyen était de 31,8 ans et pense que la fréquence de la non disjonction de l'X maternel durant la meiose augmente avec l'âge maternel.

Ainsi, il apparait que la trisomie du chromosome X a un effet beaucoup moins défavorable sur le développement que n'importe qu'elle lusomie autosomique.
BARR a attribué ce fait à la suppression fonctionnelle des chromosomes X de nombre supérieur à un, mais cette suppression serait incomplète.

LA TETRASOMIE X

L'anomalie 48 XXXX semble assez rare, puisqu'en 1978, MARION (50) en a colligé 31 observations.
Nous reprendrons les résultats de son étude.

L'âge parental moyen à la naissance est de 30,8 ans pour le père et de 29,2 ans pour la mère.

Toutes les naissances, sauf une, se sont effectuées à terme.
Le poids de naissance moyen est de 2718 gr (de 2160 gr à 3380 gr).

Le phénotype est en général composé :

D' Anomalies crânio-faciales : un hypertélorisme, souvent un épicanthus, avec ou non élargissement de la base du nez, une orientation variable des fentes palpébrales (qui sont parfois obliques).
L'étage moyen de la face est parfois rétracté avec une mandibule large. L'implantation des cheveux est basse quatre fois sur 31.
Les oreilles sont en général bien formées et bien implantées.
Il y a de nombreuses anomalies oculaires.
La microcéphalie semble fréquente.
Au niveau du cou, on note trois fois sur 31 un ptérigium colli.
Il semble que le terme "faux air de trisomie 21" parfois attribué à ces malades soit erroné car les caractères somatiques de la tétrasomie X et de la trisomie 21 sont différents.

D' Anomalies corporelles : il n'y a pas en général d'atteinte staturo-pondérale, mais on trouve une certaine tendance à l' obésité.

D' Anomalies thoracoabdominales : elles sont très rares dans l' ensemble. Il y a peu d'anomalie organique (deux cardiopathies sur 31 cas).

D'Anomalies des membres:

aux membres supérieurs : une synostose radio-cubitale trois fois sur 31 , une clinodactylie du V doigt sept fois sur 31, une brachymésophalangie du V doigt ou de tous les doigts, sont notées.

aux membres inférieurs : un bassin large, une dysplasie de hanche, et un genu valgum sont des anomalies rares.

Il semble que l'hypertélorisme soit l'élément majeur de la dysmorphie et que ces anomalies s'atténuent au cours des âges, pour disparaitre progressivement vers l'âge adulte.

Les organes génitaux internes et externes sont normaux. Quatre fois sur 31, il existe un infantilisme génital. Les caractères sexuels secondaires sont en général peu développés à l'âge adulte.
La fertilité semble possible.

En fait, il semble qu'un chromosome X supplémentaire (triplo X) abaisse légèrement la fertilité, et que deux chromosomes X supplémentaires la diminue considérablement.

L'étude des dermatoglyphes montre un abaissement du nombre total des crêtes et des pliures digitales par rapport aux femmes 46 XX et 47 XXX.

Le retard psycho-moteur se manifeste rapidement et persiste :
c'est le principal motif de découverte des tétrasomies X.
Le Q.I. moyen est de 59.
Le déficit intellectuel porte plus électivement sur le langage.

A noter que la tétrasomie X peut s'accompagner d'un Q.I. normal.

Les cas rapportés de tétrasomie X sont faussés par un important biais de détection.
MARION pense qu'il peut exister dans la population des sujets normaux avec un caryotype 48 XXXX.

L'électroencéphalogramme a montré parfois des signes d'immaturité cérébrale ou épileptogène. Certaines malades présentant des manifestations conculsives à type de grand mal.

Sur le plan radiologique, il existe parfois un retard de l'âge osseux contrastant avec un développement statural dans les limites de la normale.
On note aussi la synostose radio-cubitale, l'étroitesse du thorax, le caractère étriqué des ailes iliaques et une dysplasie de hanche.

Sur le plan biologique, il n'y a pas de sigmates caractéristiques du syndrome tétra X.

L'étude de la chromatine sexuelle a montré, pour 20 sujets, des cellules à trois corps de BARR dans 10,5 %, à deux corps de BARR dans 21,2 % et à un corps de BARR dans 27,1 %.

L'étude du mécanisme de cette anomalie semblerait indiquer qu'elle est d'origine maternelle par non disjonction des chromosomes X.

Il pourrait s'agir soit d'une non disjonction de l'X maternel à la première mitose réductionnelle suivie d'une nouvelle non disjonction de ces deux X à la mitose équationnelle, puis fécondation de l'ovule par un spermatozoide sans chromosome sexuel ; soit d'une erreur lors de la première division mitotique entrainant une non disjonction des deux chromosomes X.

LES MOSAIQUES X/XX, X/XXX, X/XX/XXX.

Il est possible que les anomalies phénotypiques trouvent une explication dans l'importance relative des cellules normales par rapport aux cellules présentant une aberration chromosomique.

Le phénotype varie du syndrome de TURNER complet avec agénésie gonadique, au sujet strictement normal, avec tissu ovarien histologiquement normal.

On peut citer aussi l'association à des cardiopathies et à des anomalies oculaires.

Le deuxième signe important est l'aménorrhée primaire ou secondaire.

En ce qui concerne les femmes 45 X/ 46 XX et 45 X/ 46 XX/ 47 XXX la fertilité est possible. Parmi la descendance des sujets 45 X/ 46 XX/ 47 XXX, fertiles, on trouve des enfants normaux, mais aussi la possibilité d'avortements d'anomalies gonosomiques ou autosomiques.

Pour GIRAUD (25),"la relative fréquence des anomalies chromosomiques dans la descendance pose le problème de la prédisposition familiale à la non disjonction chromosomique".

LA CONSTITUTION 49 XXXXY

Depuis la première observation décrite en 1960 par FRACARRO plus de 70 cas ont été décrits.
En 1972, TUMBA (75) fait une étude analytique et synthétique à propos de trois cas personnels et de 67 autres cas de la littérature.

Le poids de naissance est en général inférieur à 2500 gr.

La dysmorphie crânio-faciale montre un visage ovale, un hypertélorisme, une obliquité mongoloide des fentes palpébrales, un épicanthus bilatéral, et parfois un strabisme.
La racine du nez est aplatie, la voute palatine est ogivale ou fendue.
On observe souvent un prognathismeavec une lèvre inférieure épaissie. Les oreilles sont en général grandes et mal ourlées.

TUMBA note des anomalies de l'anthélix caractéristiques.
Par ailleurs, un taurodontisme est possible. HECQUARD rapporte que la fréquence de ce taurodontisme croîtrait avec le nombre d'X.
Le cou est court et parfois palmé.

SERGOVICH (68) note que le faciès des pentasomies X est très voisin de celui des tétra XY, ces similitudes dépendant pour une large part de l'architecture squelettique.
En effet, il semble y avoir plusieurs caractéristiques squelettiques communes au penta X et au tétra XY.
Ces particularités seront envisagées ultérieurement.

Des anomalies des membres sont notées : aux membres supérieurs : une synostose radio-cubitale dans 42 % des cas ; elle est responsable d'une limitation des mouvements de supination ; cette synostose peut apparaitre progressivement.
La clinodactylie du V^e^doigt est très fréquente comme dans le penta X.
HECQUARD note qu'elle s'accompagne de façon plus spécifique d'une brachymésophalangie.

Aux membres inférieurs, on note des anomalies des hanches, des genoux en valgus, une implantation anarchique des orteils, des pieds plats.

Au rachis, une cyphose, une scoliose dorso-lombaire, et parfois une lordose ont été signalées.

Des anomalies cardio-vasculaires variées sont quelquefois observées (10 à 15 %).

L'étude des dermatoglyphes montre un nombre de crêtes digitales diminué.

- En ce qui concerne le développement psycho-moteur, TUMBA trouve un Q.I. moyen de 38,2 (avec des extrèmes de 19 à 73).
Les anomalies les plus fréquentes semblent être des troubles du langage mais aussi des troubles du caractère et du comportement.

Il est à remarquer que l'installation du retard intellectuel peut être progressive : dans l'observation de SHAPIRO (70), l'enfant de caryotype XXXXY a un développement intellectuel normal à l'âge de 15 mois ; à l'âge de 41 mois, le retard mental est devenu important.
N. B. CARDON a décrit l'observation d'un enfant présentant une mosaique 47 XXY/48 XXXY/49 XXXXY.
Cet enfant à l'âge de 4 ans, avait un Q.I. intellectuel normal.
L'auteur expliquait l'absence d'atteinte intellectuelle soit par la persistance d'une lignée XY (deux cellules avaient été trouvées au niveau des fibroblastes cutanés et du tissu testiculaire), ou bien par la possibilité d'une décélération du développement intellectuel, comme dans le cas de SHAPIRO.

- Les anomalies de l'appareil génital sont : un hypogénitalisme masculin, (pénis et testicules sont petits).
La cryptorchidie est inconstante.
Sur le plan histologique, après quelques mois ou quelques années, on observe une diminution du diamètre des tubes séminifères ; il y a peu de cellules de LEYDIG à la différence du KLINEFELTER.
Par ailleurs, il n'y a pas de gynécomastie, autre différence avec le KLINEFELTER.

- Pour le mécanisme, plusieurs hypothèses de non disjonction peuvent être envisagées (HECQUARD).
Il semble que dans la majorité des cas, l'anomalie soit d'origine maternelle, ce qui a été prouvé par l'étude du groupe Xga (42).

Notons que plusieurs observations font état de trisomie 21 dans la famille de sujets 49 XXXXY (24).
Peut être y-a-t-il une tendance familiale à la non disjonction.

COMPARAISON DE LA PENTASOMIE X AUX AUTRES ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES DE L'X

TABLEAU IV

ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES	45 XO	47 XXX	48 XXXX	49 XXXXX	49 XXXXY
Fréquence	0,4 ‰ filles	0,8 ‰ filles	31 cas	18 cas	76 cas
Age parental Mère	Moyen	32,8	29,2	28,25	Pics à 29 et 35
Père		36,5	30,8	30,7	Normal
Poids de naissance	2875 gr	2890 gr	2718 gr	2387 gr	2500 gr
Terme	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Aspect arrondi du visage	-	-	+	+	+
Microcéphalie	-	-	+ Microcéphalie fréquente	+	Microcéphalie fréquente
Hypertélorisme	+ 6 %	+ (inconstant)	+	+ (13/18)	+
Obliquité des fentes palpébrales			+ (parfois)	+ (12/18)	+ (quasi constant)
Epicanthus	+ 25 %	+	+	+ (9/18)	+
Strabisme	+ 12 %	-	+ (4 fois)	+ (3/18)	+
Ensellure nasale élargie			parfois	parfois	

ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES	45 XO	47 XXX	48 XXXX	49 XXXXX	49 XXXXY
Micrognathie	+	-	-	+ (5/18)	-
Palais ogival	+	+	-	+ (3/18)	+
Fente palatine		-	-	- en général	+
Dents mal implantées	+		-	+ (4/18)	Taurodontisme
Anomalies des oreilles	+ basses et décollées	+ (rarement)	rarement	+ parfois	Anomalie de l'Anthélix ou oreilles mal ourlées
Cou court			rarement	+ (7/18)	+
Cou palmé	+	-	+ 3/31	+ (2/18)	+ (parfois)
Cheveux bas implantés	+	-	+ 4/31	+ (4/18)	-
Anomalies du coude	+ cubitus valgus	-	+ (3 fois synostose radio-cubitale supination ↘)	+ (8/18) Synostose radio-cubitale 5 cas	Synostose (42 %)
Mains petites	Métacarpe ↘	+	+ (brachyméso-phalangie)	+	+ (brachyméso-phalangie souvent)

ABERRATIONS CHROMOSOMIQUES	45 XO	47 XXX	48 XXXX	49 XXXXX	49 XXXXY
Clinodactylie des V	-	+	+ (7/31)	+	+
Anomalies des hanches	+ luxation	+ tête fémorale	+ dysplasie (rare)	+ (6/18)	+
Anomalies des genoux	+ genu varum	+ (rarement)	+ genu valgum (rare)	+ (2/18)	+ (valgus)
Anomalies des pieds	+ pieds creux	+ (pieds bots)	-	+ (15/18)	+
Rachis	. scoliose . spina bifida . plateau ↘ . CI hypoplasié	. cyphose . scoliose	cyphose (4/31)	- (en général) + (2/18)	. cyphose . scoliose
Malformations cardiaques	+ (coarctation)	- (en général)	- (en général) + 2/31	+ (10/18)	+ (15%)
Néphropathies	+		±	-	-
REMARQUES		Phénotype normal dans 62 % des cas			

DISCUSSION A PROPOS DE :

- la fréquence
- l'âge des parents
- phénotype
- développement psycho-moteur
- enregistrements de la conduction nerveuse

FREQUENCE DE LA PENTASOMIE X ET DES AUTRES ANOMALIE DE NOMBRE DU CHROMOSOME X

La fréquence de ces aberrations chromosomiques sera envisagée : dans les avortements spontanés, à la naissance, chez des enfants décédés en période néonatale, dans la population adulte générale, dans les populations de déficients intellectuels.

1)Fréquence dans les avortements spontanés :

Aucune constitution 49 XXXXX, 49 XXXXY, 48 XXXX n'a été décrite. Pourtant, certaines aberrations gonosomiques sont fréquemment retrouvées à l'origine d'avortements spontanés :

DE GROUCHY étudiant 1498 avortements spontanés, retrouve un caryotype anormal dans 61,48 % des cas ; 15,3 % de ces aberrations sont une monosomie 45 XO.

DHADIAL (15) étudiant 101 avortements spontanés retrouve 24 % de caryotypes anormaux dont 30,6 % de monosomies 45 XO.

BOUE (7) regroupant 1130 anomalies chromosomiques (sur produits d'avortements) de la littérature, note que la monosomie X est présente dans 15 à 25 % des aberrations.
Au total, 200 XO sur 1130 cas (18 %).

Les caryotypes avec des gonosomes supplémentaires sont rarement signalés dans les avortements spontanés.
On a rapporté des caryotypes 47 XXX et 47 XXY.

Donc, parmi les aberrations chromosomiques responsables d'avortements spontanés, les monosomies sont le plus souvent des 45 XO (en général à l'état pur ; les mosaiques sont rares) ; les trisomies sont essentiellement autosomiques mais les trisomies de l'X existent à une très faible fréquence. Les trisomies autosomiques représentent 50 % des aberrations chromosomiques, retrouvées dans les avortements spontanés.

Aucun cas de tétrasomie ou de pentasomie X n'a été rapporté.

On peut en conclure que l'absence d'un chromosome X est en général léthale (5 % des monosomies X arrivant à terme), alors que la présence d'un ou de plusieurs X supplémentaires est plus rare et compatible avec la vie foetale.

Cependant BOUE, rapportant la date de l'arrêt du développement du zygote en tenant compte de l'examen morphologique de l'embryon et de l'histologie du placenta, note que :
Sur 1205 avortements caryotypés, neuf fois sur dix le développement s'est arrêté avant la 8ème semaine.
La fréquence des anomalies chromosomiques est voisine de 66 % entre 3 et 6 semaines, de 46 % à 7 semaines et de 20 % entre 8 et 12 semaines.

Ainsi, la fréquence des avortements chromosomiques augmente d'autant plus que l'arrêt du développement est précoce.

En 1967, dans une série portant sur 187 caryotypes, BOUE (7) retrouve 8 XO à un stade de développement voisin du 40, 45ème jour.

Avant la 3ème semaine, les produits d'avortements spontanés ne sont qu'exceptionnellement examinés.

Il n'est pas exclu que d'éventuels surdosages en X soient responsables d'avortements très précoces, passés inaperçus.

En fait, la véritable fréquence des avortements est sous-estimée et certains auteurs (BOUE) pensent que la moitié des conceptions avortent à un stade précoce du développement (peut être avant l'implantation).

2) Fréquence à la naissance :

DE GROUCHY reprenant six séries donne les pourcentages suivants :
sur 47151 nouveau-nés (30446 garçons et 16705 filles) :

- les aberrations gonosomiques représentent : 2,06 ‰ naissances
- 45 XO et mosaiques représentent : 0,48 ‰ filles
- 47 XXY et mosaiques représentent : 1,2 ‰ garçons
- 47 XYY et mosaiques représentent : 1 ‰ garçons
- 47 XXX représentent : 0,8 ‰ filles

Ainsi, les proportions s'inversent par rapport aux pourcentages notés dans les avortements spontanés.

La monosomie X, principale aberration gonosomique responsable d'avortements spontanés, est la moins fréquemment retrouvée à la naissance ; 5 % seulement des 45 XO n'avortent pas.

Les autres aneuploidies deviennent deux à trois fois plus fréquentes que le TURNER à la naissance.

Seule la constitution XO s'accompagne d'un aspect anormal à la naissance. Les XXX, XXYY, XXY, XY/XXY ont un aspect normal.

A notre connaissance, aucune tétrasomie X (MARION) ou pentasomie X n'a été retrouvée lors d'un dépistage systématique à la naissance.

Il faut remarquer que les dépistages se faisant à partir du sexe chromatinien, les pourcentages ont pu être sous estimés.

3) Fréquence parmi les enfants décédés en période néonatale :
Elle est globalement de 5 à 6 % contre 0,6 % dans la population générale des nouveau-nés.

MACLEAN (49) rapporte un seul 45 XO sur 185 filles et 4 garçons à chromatine positive sur 212 (19 ‰).

4) Fréquence dans la population générale adulte :
Dans l'étude des chromatines sexuelles faite systématiquement chez 7310 personnes hospitalisées, BAIKIE (1) trouve :
- 7 hommes à chromatine positive : ce sont des sujets XXY (soit 1,69 ‰)
- 3 femmes avec 2 corps de BARR (soit 0,8‰) : 2 XXX et 1 XX/XXX
- pas de femme à chromatine négative.

Ces chiffres sont très voisins de ceux retrouvés par MACLEAN chez les nouveau-nés ; BAIKIE conclue qu'il ne semble pas y avoir d'augmentation de la mortalité par un X surnuméraire. Par ailleurs, L'X surnuméraire n'augmente pas la morbidité en augmentant les admissions hsopitalières.

5) Fréquence dans les populations de déficients intellectuels :

Dans la série de MACLEAN (49) étudiant 4514 débiles mentaux, 28 % des hommes sur 2607 ont une chromatine sexuelle positive.
Le pourcentage parmi la population masculine est de :

XXY : 6,5 ‰
XXXY : 1,5 ‰
XXYY : 0,8 ‰

Parmi les femmes, huit ont deux corps de BARR : 4 ‰ sont XXX ou ont une mosaïque avec un clone XXX. Un seul XO est retrouvé.

On remarque que parmi les débiles mentaux :
- la fréquence des anomalies gonosomiques XXY et XXX augmente par rapport à la population générale ;
- des aberrations comportant quatre gonosomes apparaissent.

6) Les aberrations gonosomiques comportant au moins quatre X sont plus rares :

MARION rapporte en 1978, 31 cas de tétrasomie X ; 22 furent découvertes au décours d'un bilan de retard mental.

Rappelons que 9 cas de pentasomie X sur 17 furent découverts aussi lors d'un bilan de retard mental.

La constitution XXXXY est plus fréquemment décrite : en 1977, 76 cas sont recensés par HECQUARD.

Ces trois aberrations, grandes pourvoyeuses de retard psychomoteur sont trop rares pour en espérer la découverte lors de dépistages systématiques.

EN RESUME

- La monosomie X aboutit le plus souvent à un avortement.
Le pourcentage des nouveau-nés turnériens est faible par rapport aux conceptions de 45 XO. Les formes viables sont souvent des mosaïques avec une lignée cellulaire normale.
Sa fréquence n'est pas augmentée chez les débiles mentaux.

- Les aneuploidies de l'X sont rarissimes lorsque le nombre d'X est supérieur ou égal à quatre, mais curieusement, la fréquence des 49 XXXXY est supérieure à celle des 48 XXXX.

- L'X supplémentaire est rarement responsable d'avortements spontanés. Contrairement à la plupart des trisomies autosomiques, il est compatible avec la vie.

  Il augmente de fréquence chez les débiles mentaux.

  Il ne semble pas augmenter la mortalité ou la morbidité des sujets qui en sont porteurs. (BAIKIE).

AGE PARENTAL

o La trisomie X comme les trisomies autosomiques (36,7 ans dans la trisomie 21) s'accompagne d'une élévation de l'âge maternel.

Par ailleurs HECQUARD (28) rapporte qu'un certain nombre d'observations de triplo X sont associées à des trisomies autosomiques (souvent trisomie 18) ou que la trisomie X peut aussi coexister avec une trisomie 21 dans la même famille.
BOUE retrouvant un âge maternel moyen de 31,8 ans, estime que la fréquence de non disjonction de l'X maternel augmente avec l'âge.
Notons que l'âge parental moyen des triplo X est de 36,5 ans.
L'étude des groupe Xga par RACE (63) n'a pas permis de conclure catégoriquement sur l'origine de l'X supplémentaire.

o Dans le TURNER, l'âge maternel moyen n'augmente pas. Les études du groupe Xga (RACE) montrent que dans 74 % des cas, l'X est d'origine maternelle.
Une compatibilité particulière maternelle vis à vis de spermatozoïdes sans gonosome a été évoquée.
HECQUARD (28) propose l'hypothèse suivante à partir de la notion d'inactivation sexualisée : l'X paternel serait normalement inactivé. Le sujet 45 X paternel serait non viable. Il ne se développerait qu'en cas de réactivation selon un mécanisme d'exception. Ainsi, il y aurait beaucoup plus de 45 XO d'origine maternelle que de 45 XO d'origine paternelle.

o Dans la tétrasomie X, l'âge parental moyen n'augmente pas. Par ailleurs MARION (50) conclue que cette aberration est certainement d'origine maternelle par non disjonction des X.

o Dans la constitution 49 XXXXY, l'incidence de l'âge parental est discutée (TUNEA) : l'âge moyen des parents n'est pas significativement plus élevé que la normale.
Pour TUNEA (75), la répartition des groupes d'âge maternel présente deux pics (25 et 35 ans). Notons que certaines observations font état de trisomie 21 dans des familles 49 XXXXY.
L'étude des groupes Xga n'a permis à RACE d'affirmer l'origine maternelle que dans trois cas.

o Dans la constitution 47 XXY, l'âge maternel est élevé.
HECQUARD (28) signale que deux fois sur trois, les deux X sont d'origine maternelle.

o Dans la constitution 49 XXXXX, l'âge parental moyen ne semble pas augmenté, mais l'échantillon est trop réduit pour conclure.

AINSI

Seules les polygonosomies les plus fréquentes (XXX, XXY) s'accompagnent d'une augmentation indiscutable de l'âge maternel (et paternel pour le triplo X).
Dans les autres polygonosomies, très rares, l'âge parental moyen n'est pas augmenté.

Il semble que l'augmentation de l'âge soit un facteur majeur favorisant les non disjonctions uniques de l'X. Par contre, ce facteur n'est plus retrouvé dans les exceptionnelles non disjonctions multiples de l'X.

LE PHENOTYPE

I POIDS ET TAILLE

A la naissance, les sujets atteints de pentasomie X, tétrasomie X, trisomie X, monosomie X et tétra XY ont un poids inférieur à la moyenne. Ces enfants naissent à terme en général.
Ultérieurement, seuls les 45 XO et les penta X présentent un retard staturo-pondéral.

II MORPHOTYPE :

Comparaison des constitutions XXXXX, XO, XXX; XXXX, XXXXY.

Seule la constitution 45 XO mérite le nom de syndrome, ses éléments étant suffisamment caractéristiques pour faire évoquer le diagnostic avant le caryotype.

Les triple X ont dans 62 % des cas un phénotype normal.

A) Le segment céphalique :

- le périmètre crânien : seules les constitutions 49 XXXXY et 49 XXXXX ont fréquemment un périmètre crânien inférieur à la moyenne, parfois une microcéphalie vraie.

- les yeux : l'hypertélorisme, l'épicanthus, l'obliquité des fentes palpébrales sont très souvent retrouvés dans le 49 XXXXY, dans la pentasomie X et dans la tétrasomie X. On peut dire que cette association est hautement évocatrice d'une de ces constitutions.
  L'épicanthus s'observe dans 25 % des TURNER, mais l'hypertélorisme et l'obliquité des fentes palpébrales n'y sont pas plus fréquents que dans la population générale.

- le nez : l'aplatissement de la racine du nez est parfois vu dans le 48 XXXX et fréquemment dans les constitutions 49 XXXXY et 49 XXXXX.

- les oreilles : elles peuvent être bas implantées dans les 45 XO, 49 XXXXY et la pentasomie X.
  TUMBA considerait que les anomalies de l'anthélix étaient spécifiques au 49 XXXXY. En fait, deux observations de pentasomie X présentant aussi des anomalies de l'anthélix.

- cavité buccale : un palais ogival est parfois noté dans les 45 XO, 47 XXX, 49 XXXXY et 49 XXXXX. Les anomalies de dentition touchent souvent les 45 XO et les pentasomie X.
  HECQUARD (28) signale quelques observations XXXXY avec allure spécifique de la chambre pulpaire créant un taurodontisme ; cette anomalie n'est pas décrite dans la pentasomie X.

- le cou : un cou court et palmé peut s'observer (rarement) dans la tétrasomie X et la pentasomie X. Un cou palmé a été observé trois fois sur 31 observations de tétrasomie X.
  Cette palmature amène en général au diagnostic initial de TURNER par argument de fréquence.

B) Les membres et les articulations :

- les anomalies du coude : le cubitus valgus est l'apanage du TURNER mais de façon non spécifique. Les limitations de la supination témoignant d'une synostose radio-cubitale s'observent dans : 28 % des pentasomies X, 42 % des tétrasomies XY, 10 % environ des tétrasomies X.

- les mains : la clinodactylie du V doigt est très fréquente dans la pentasomie X, la tétrasomie XY et la tétrasomie X (7 fois sur 31).
  Une brachymésophalangie a été observée fréquemment dans le tétra XY et le tétra X.
  Les défauts d'implantation du pouce n'ont été observés que dans le penta X.

- les anomalies des membres supérieurs concernant les constitutions à deux ou trois X supplémentaires sont bien différentes de celles du TURNER.
  Le syndrome de BONNEVIE-ULLRICH caractéristique du TURNER, a cependant été retrouvé dans un cas de pentasomie X.

- le rachis : les cypho scolioses sont rapportées dans le 45 XO, le 47 XXX et le 49 XXXXY. A noter qu'un cas de spina bifida de S1 (40), un corps vertébral anormal de L5 (24) et un sinus pré sacral large et profond (75) sont décrits dans des pentasomies X.

- Les hanches et bassin : des dysplasies ou des atteintes de la tête fémorale sont vues dans des tétrasomies XY, cinq fois sur 18 pentasomies X, rarement dans le tétra X.
  La luxation de hanche peut s'observer dans le TURNER.

- Les genoux : le genu valgum s'observe dans les constitutions 48 XXXX, 48 XXXY et 49 XXXXX.

- Les pieds : le pied bot varus equin semble une atteinte fréquente de la pentasomie X ainsi que le chevauchement des orteils.
  Le pied bot n'est pas décrit dans les tétrasomie X et tétrasomie XY.
  Le chevauchement des orteils est décrit dans la tétrasomie XY.

Ainsi, les signes cliniques de la pentasomie X, et de la tétrasomie XY sont très proches.
La constitution 48 XXXX semble avoir une position intermédiaire.

Aucune de ces constitutions ne présente un syndrome dysmorphique particulier.

Le terme de "faux air de trisomie 21" donné parfois au tétra X ou au penta X est injustifié.

III LES DERMATOGLYPHES

Les dermatoglyphes de formation précoce sont dépendants :

- d'un système polygénique ;
- de l'environnement pendant la vie foetale (les dermatoglyphes de deux jumeaux monozygotes étant très voisins mais non identiques).

Aucun aspect n'est pathognomonique d'une aberration chromosomique car tous les aspects ont pu être observés chez les sujets normaux.

Seules la fréquence de ces aspects et leur association augmentent dans les aberrations chromosomiques, et c'est en fait la découverte de plusieurs anomalies dermatoglyphiques qui peut orienter le diagnostic.

Le compte de stries digitales est la somme des nombres obtenus pour chacun des dix doigts en comptant les stries qui séparent le centre du triradius de celui de la figure qu'il soustend, (boucle, tourbillon).

La différence significative du compte total de crêtes chez l'homme (145 en moyenne), et la femme (127,2 en moyenne) démontre que ce trait est influencé par le chromosome X.

Il est établi (HOLT et LINDSTEN 1964) que, d'une part, dans le TURNER, le compte total de crêtes est augmenté par rapport aux femmes 46 XX et par rapport aux hommes, et d'autre part, que dans le KLINEFELTER, le compte total de crêtes est diminué par rapport aux hommes 47 XY.

En 1967, PENROSE étudiant le compte total de crêtes d'autres aberrations gonosomiques, (XYY, XXYY, XXXY, XXXXY, X, XXX, XXXX) établit un rapport entre l'augmentation des chromosomes séxuels et la diminution du compte total de crêtes, bien que dans chaque groupe persiste des variations.
Il établit que l'effet d'un X supplémentaire diminue plus le compte total de crêtes qu'un Y sypplémentaire.

La formule suivante est proposée :

Compte total de crêtes = 180 - 30 X - 12 Y

où X est le nombre de chromosomes X, et Y, le nombre de chromosomes Y.

	Compte total de crêtes	
XX	127	127,2 (825 cas) PENROSE
XXX	97	109,8 (23 cas) PENROSE
XXXX	67	89 (18 cas) MARION
XXXXX	37	70 (6 cas)
XXXXY	55	49,9 (9 cas) PENROSE
XO	157	178,6 (44 cas) PENROSE

REMARQUES à propos du tableau ci-dessus :

. Chaque X supplémentaire diminue le compte total de crêtes mesuré.

. Hormis la constitution tétra XY, le compte total de crêtes mesuré semble toujours supérieur au compte total de crêtes attendu.

. La comparaison pentasomie X - tétra XY, ne permet pas de conclure que l'X supppémentaire diminue plus le compte total de crêtes que l'Y supplémentaire.

. Dans la série de PENROSE, l'absence d'un X modifie plus le compte total de crêtes qu'un X surnuméraire.

EN RESUME

L'X surnuméraire diminue le compte total de crêtes avec de grandes variations individuelles.

La diminuation est d'autant plus nette qu'il y a d'X surnuméraires.

	PLIS PALMAIRES		TRIRADIUS AXIAL		INDEX DE CUMMINS		FIGURES DIGITALES										TRC
							DROITE					GAUCHE					
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V	
KESAREE	PPU	PPU															
BRODY	PAS D'ETUDE																
GORDON	PAS D'ETUDE																
RICCI		PPU	t'	t'	19	16	6 Arches sur 10 doigts										14
ZAJACKOWSKA	normal	normal			20	19	Br	Bc	A	Bc	A	T	A	Bc	T	T	33
SERGOVICH							10 Arches (pas d'autres particularités)										0
YAMADA		PPU															
COOKE			t	t			Br	A	A	A	T	T	A	A	A	Bc	45
LARGET-PIET			t	t	18	18	T	T	T	T	Bc	T	T	T	T	Bc	110
BERGER	normal	normal	t	t	27	34	T	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	102
GIOVANUCCI			t'	t'			Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	Bc	Br	Bc	T	Br	82
KAUFMAN	PPU	"complexes"					Augmentation du nombre d'arches										
MULCAHY		PPU															
SEUX	normal	normal	t	t			Majorité de tourbillons										
TUMBA	"Pli Palmaire intermédiaire"																
MOEDJONO		PPU															
CARPENTER			tt'tb														
Observation Personnelle	PPU	normal	tt b		25	31	T	Br	Bc	Bc	Bc	T	Bc	Bc	Bc	Bc	51

TABLEAU III

IV ANOMALIES CARDIO-VASCULAIRES

- Alors que les anomalies cardio-vasculaires sont rares dans la constitution triplo X (3 cas sur 150 pour BARR), et tétra X (2 cas sur 31 pour MARION), le système cardio-vasculaire est plus fréquemment atteint dans la constitution tétra XY (6 cas sur 76 pour HECQUARD) et très fréquemment dans la constitution 49 XXXXX (10 cas sur 18).

  Il semble donc que l'atteinte cardio-vasculaire caractérise la pentasomie X, par rapport aux autres aberrations surnuméraires de l'X.

  Notons que M. GAUTIER (29), étudiant le caryotype de 245 nourrissons de sexe féminin, atteints de cardiopathie congénitale, trouve une seule constitution triplo X.

- PRICE (62) étudiant l'électrocardiogramme des aneuploidies chromosomiques sans cardiopathie, conclut que :
  - la conduction atrioventriculaire est diminuée chez les femmes XO.
  - la conduction atrioventriculaire est normale chez les femmes triplo X mais avec une grande variabilité.

  Nous n'avons pas connaissance d'une étude équivalente pour les autres polygonosomies de l'X.

  Notons cependant qu'une malade atteinte de Pentasomie X (69), présentait un syndrome de WOLF PARKINSON WHITE associé à une communication inter ventriculaire. La malade de YAMADA (78) présentait une hypertrophie ventriculaire avec un bloc de branche incomplet droit et un allongement de l'espace PR.

V ORGANES GENITAUX EXTERNES, ORGANES GENITAUX INTERNES ET FERTILITE

- Dans la constitution 47 XXX, la plupart des femmes ont un développement ovarien et sexuel normal.
  La plupart des femmes triplo X sont fertiles mais les ovules peuvent contenir deux X.

- Dans la tétrasomie X, les organes génitaux externes et internes sont normaux en général, avec parfois un certain degré d'infantilisme génital.
  Les caractères sexuels secondaires sont peu développés à l'âge adulte.
  La fertilité semble possible mais elle est diminuée.

- Dans la pentasomie X les organes génitaux externes sont normaux.
  Il apparait ensuite un hypogénitalisme.
  Seule, l'étude de CARPENTER donne une étude histologique des ovaires en période néonatale : aucun ovule intact n'a été retrouvé, certains aspects évoquant des follicules atrophiés.

  Aucun cas de fertilité n'est décrit d'autant que la plupart des malades n'ont pas atteint la phase pubertaire.

  Seule, la malade de GORDON (qui était une mosaique XO/XX/XXX/XXXXX) a présentée une puberté suivie d'une ménopause précoce à 19 ans.

La fertilité diminue donc quand le nombre d'X supplémentaires augmente.

VI ANOMALIES RADIOLOGIQUES DANS LES CONSTITUTIONS 47 XXX, 48 XXXX 49 XXXXX, ET 49 XXXXY.

Alors que le tableau radiologique est bien connu dans le syndrome de TURNER, les effets squelettiques de surdosage en X chez la femme sont très variés.

- Dans la constitution triplo X, BARR (3) signale que 38 % des 155 cas (47 XXX ou 46 XX/47 XXX) ont des anomalies.
Ces anomalies squelettiques dans ce groupe sont très variées.
Parmi celles-ci, on retient :
1°) des anomalies diversement associées chez 14 patientes, présentant un tableau sévère : cyphose, cyphoscoliose, hypertélorisme, microcéphalie, doigts courts, clinodactylie du V, macrocéphalie, syndactylie, luxation de hanche, coxa valga, genu valgum.

2°) des anomalies légères ou modérées : périmètre crânien anormal, asymétrie faciale, cyphose, scoliose, doigts de forme ou de taille anormales, pathologie de la tête fémorale, pieds bots.

Il n'y a donc pas d'anomalie squelettique caractéristique de la constitution triplo X ; de plus dans 62 % des cas, le phénotype est tout à fait normal.

- En 1967, HOUSTON analyse radiologiquement 28 cas de tétra XY.
Il retrouve 31 anomalies dont plusieurs ne sont que des variantes de la normale. C'est la constellation de ces anomalies mineures (voir tableau V) qui, pour HOUSTON, caractérise la constitution 49 XXXXY.
D'autres anomalies sont plus importantes : épaississement de la voute crânienne, fermeture prématurée des sutures, coxa valga, corps vertébraux carrés, courbures rachidiennes anormales.
L'association de plusieurs de ces traits avec un sternum épais ou anormalement segmenté, des anomalies du coude, un cubitus allongé dans sa portion distale, évoque le diagnostic de tétra XY.

- En 1971, SERGOVICH compare les anomalies radiologiques squelettiques d'une pentasomie X et d'une constitution 48 *XXXX*/49 *XXXXX*, aux données radiologiques très approfondies fournies par HOUSTON à propos de 28 cas de constitution 49 *XXXXY*. (tableau V)

Sur 31 anomalies possibles dans la constitution tétra XY, 20 sont retrouvées chez la malade 48 *XXXX*/49 *XXXXX*, et 24 chez la pentasomie X.

Par ailleurs, la pentasomie X de SERGOVICH et la mosaique 48 *XXXX*/49 *XXXXX* présentent des malformations communes non retrouvées dans la constitution tétra XY (hypoplasie du sinus frontal, microbrachycéphalie, malformation des vertébres sacrées).

En comparaison (voir tableau V) notre patiente ne présente que 4 anomalies communes avec la constitution tétra XY.

Il faut noter qu'au niveau de la main, le raccourcissement de certains os, les modifications des valeurs relatives des os, le signe de KOSOWICZ ne sont décrits que dans notre observation. L'étude des os de la main en valeur absolue et relative d'autres cas de pentasomie X pourrait permettre la recherche d'anomalies évocatrices de penta X.

- Nous comparons dans le tableau VI les données radiologiques concernant la tétrasomie X, étude de MARION (50) sur 31 cas, la pentasomie X (sur 18 cas), la constitution 49 XXXXY, l'étude de HOUSTON (31) sur 28 cas.

Les aires squelettiques atteintes sont communes aux trois constitutions. Seul le sternum n'est atteint que dans le tétra XY (encore que ANDERTON signale un entonnoir sternal dans un cas de tétrasomie X), et les pieds sont respectés dans la tétrasomie X.

Dans le tétra XY, l'atteinte du coude, des poignets, des mains des genoux est quasi-constante. Les autres aires sont touchées au moins dans 70 % des cas.

Par contre, la tétrasomie X n'atteint poignets, mains, crâne et rachis que dans 30 à 40 % des cas. Les autres aires sont encore plus rarement touchées.

Dans la pentasomie X, les poignets ou mains(39 %), le crâne (78%), et les pieds (83 %), sont le plus souvent touchés.
Bien que ces pourcentages n'aient qu'une valeur indicative , on peut dire que l'atteinte squelettique est dans l'ensemble plus importante dans la constitution tétra XY que dans la tétrasomie ou la pentasomie X.
Par ailleurs, et sauf au niveau du crâne, l'atteinte est plus diversifiée au sein d'une même aire dans la constitution tétra XY qua dans la tétrasomie ou la pentasomie X.

Ces deux dernières constatations sont à faire avec des réserves. En effet, l'étude de HOUSTON était purement radiologique et faite par l'auteur à partir du regroupement des clichés des 28 enfants. Par contre, les tétrasomies et pentasomies X sont rapportées séparément et de façon globale,
L'étendue des explorations radiologiques est rarement précisée dans le détail.

REMARQUES A PROPOS DE CERTAINES ANOMALIES SQUELETTIQUES

a) La synostose radio-cubitale semble fréquente mais inconstante dans le tétra XY et la pentasomie X.
C'est la plus fréquente anomalie de segmentation des os de l'avant bras, avec la déformation type MADELUNG.
Son siège est le plus souvent proximal. Elle est souvent bilatérale.
Elle fixe la main en pronation et interdit les mouvements de supination.
La synostose radio-cubitale n'est pas spécifique.
Elle s'observe dans :
- les aberrations gonosomiques 49 XXXXY, 49 XXXXX, mais aussi, 47 XXY, 48 XXXY, 48 XXYY, 47 XYY (33).
Ainsi dans les aberrations gonosomiques, la synostose radio-cubitale est possible avec les aberrations des chromosomes X et Y.
Elle résulterait d'une erreur de segmentation survenant durant les premières semaines de vie foetale au niveau du stade primaire.
Cependant dans certaines observations (42), son apparition est progressive. Il sera sans doute intéressant de refaire des clichés du coude à des âges variés chez les penta X.

- le syndrome d'EHLERS - DANLOS (BEIGHTON rapporté par JANCU).

- des formes familiales ; elle est de transmission dominante avec expression variable. Certains sujets n'ont alors qu'une simple déformation des extrémités proximales du radius et du cubitus (MAROTEAUX). Cette déformation, aussi fréquente que la synostose radio-cubitale dans le tétra XY, est à rapprocher de cette observation.

Pour JANCU, (33), une étiologie traumatique est rare.

En résumé, la découverte d'une synostose radio-cubitale (ou d'anomalies de l'extrémité proximale du radius et du cubitus) isolée dans une famille, doit faire pratiquer un caryotype à la recherche d'une anomalie gonosomique.

b) Les anomalies du V[e] doigt : la clinodactylie du V, fréquente dans la pentasomie X (44 %), est retrouvée dans 84 % des tétra XY. Elle n'est pas spécifique des aberrations gonosomiques.

c) Le pied bot varus équin semble fréquent dans la pentasomie X et absent du tétra XY et de la tétrasomie X.

d) Au niveau du crâne, l'hypertélorisme est deux fois plus fréquent dans la pentasomie X que dans la tétrasomie X ou le tétra XY. Les autres manifestations atteignent seulement les tétra XY.

e) L'atteinte du rachis, très fréquente dans le tétra XY, est très rare dans la tétrasomie X et la pentasomie X.

f) Une étude approfondie de la main des pentasomies X pourrait individualiser des traits radiologiques communs (Z score, signe de KOSOWICZ à la main, rapport des longueurs des os de la main).

ANOMALIES SQUELETTIQUES	TETRA XY	PENTASOMIE X		
	Pourcentage atteint sur 28 malades	DALLAPICCOLA	SERGOVICH	OBSERVATION PERSONNELLE
COUDES	100 %			
Synostose radio-cubitale	32 %	-	+	-
Dislocation sans synostose	36 %	-	-	-
Configuration anormale	32 %	+	+	-
Allongement de la partie supérieure du radius	55 %	+	+	-
Elargissement de la partie proximale du cubitus	92 %	+	+	-
Elargissement de la partie distale du cubitus		+	+	-
Allongement de la partie distale de l'humérus			+	-
Subluxation du coude			+	-
POIGNETS ET MAINS	100 %			
Allongement de la partie distale du cubitus	89 %	-	+	+
Pseudoépiphises	84 %	+	+	-
Clinodactylie du V^{e} doigt	84 %	+	+	-
Brachymésophalangie du V^{e} doigt	56 %	-	+	+
Retard de l'âge osseux	88 %	+	+	
Anomalie du grand os	83 %		+	
Modelage insuffisant du V métacarpien	62 %		+	-
Brachymétacarpie des 4ème et 5ème métacarpiens		+	-	-
Allongement du 3ème métacarpien			+	-
Raccourcissement de la 2ème phalange distale, des 5ème et 4ème phalanges moyennes et proximales, du 2ème métacarpien				+
P1 + P3 supérieur à la longueur du métacarpien au 4ème doigt				+
Anomalies de longueur relative des os de la main				+

ANOMALIES SQUELETTIQUES	TETRA XY	PENTASOMIE X		
	Pourcentage atteint sur 28 malades	DALLAPICCOLA	SERGOVICH	OBSERVATION PERSONNELLE
BASSIN ET HANCHES	84 %			
Coxa valga	84 %	+	+	-
Ailes iliaques étroites	42 %	-		+
Hypoplasie		+	-	-
Fusion des tubérosités ischiatiques		+	-	
Luxations de hanches		+	-	-
Epiphysiolyse du fémur		+	-	-
GENOUX	94 %			
Fossette intercondylienne peu profonde	81 %		+	-
Genu valgum seulement	13 %			
CHEVILLES ET PIEDS	69 %			
Déformation du poignet	3 %	+	+	-
Pieds plats		+	+	
Espace entre les 1er et 2e orteils	55 %	-	-	-
Phalange distale du gros orteil courte et large	82 %	+	-	
CRANE	71 %			
Sutures crâniennes fermées	57 %	+	+	-
Voute crânienne épaisse	29 %		+	-
Hypertélorisme	30 %	+	+	+
Selle turcique en forme de J	29 %			-
Prognathisme	47 %	+	+	-
Microbrachycéphalie		+	+	-
Hypoplasie du sinus frontal		+	+	
Malformations dentaires		+	+	
RACHIS	76 %			
Scoliose	35 %	+	+	-
Cyphose thoracique	53 %	-	-	-
Corps vertébraux carrés	46 %	+	-	-
Malformation des vertèbres sacrées		+	+	-
Corps vertébraux arrondis				+
Anomalies des distances interpédiculaires				+

ANOMALIES SQUELETTIQUES	TETRA XY	PENTASOMIE X		
	Pourcentage atteint sur 28 malades	DALLAPICCOLA	SERGOVICH	OBSERVATION PERSONNELLE
STERNUM	83 %			
Epaississement du sternum	50 %		+	
Segmentation anormale	33 %		+	
Hypoplasie de la cage thoracique			+	

TABLEAU V D'APRES HOUSTON (31) et SERGOVICH(68)

	XXXXY 28 cas HOUSTON	XXXX 31 cas MARION	XXXXX 18 cas
ANOMALIES DU COUDE	100 %		
Synostose radio-cubitale	32 %	9,6 %	5 cas 28%
Luxation sans synostose	36 %		
Aspect anormal seulement	32 %		1 cas
Partie supérieure du radius allongée	55 %		
Partie proximale du cubitus élargie	92 %		
POIGNETS ET MAINS	100 %	39 %	
Allongement de la partie distale du cubitus	89 %		
Pseudoépiphyses	84 %		
Clinodactylie du V	84 %	22,5 %	44 %
Brachymésophalangie du V (et brachydactylie du V)	56 %	6,4 %	
Retard de l'âge osseux	88 %	12,9 %	
Anomalie du grand os	83 %		
Modelage insuffisant	62 %		
Mains petites			2 cas
Camptodactylie du V		6,4 %	1 cas
Doigts courts		6,4 %	
Mains longues et minces		6,4 %	
BASSIN ET HANCHES	84 %		33 %
Coxa valga	84 %		1 cas
Ailes iliaques étroites	42 %	6,4 %	1 cas
Dysplasie		9,6 %	2 cas
GENOUX	94 %		17 %
Fossette intercondylienne peu profonde	81 %		
Genu valgum seulement	13 %	6,4 %	2 cas 11 %
CHEVILLES ET PIEDS	69 %		83 %
Espace entre le 1er et le 2ème orteil	55 %		
Phalange distale du gros orteil courte et large	82 %		
Pieds bots varus equin			33 %

	XXXXY	XXXX	XXXXX
STERNUM	83 %		
Epais	50 %		
Segmentation anormale	33 %		
RACHIS	76 %	32 %	17 %
Scoliose	35 %		
Cyphose	53 %	16,1 %	
Corps vertébraux carrés	46 %	13 %	
Anomalies cervicales		25,8 %	
CRANE	71 %	39 %	78 %
Sutures crâniennes sclérotiques	57 %		
Sutures larges		1 cas	
Voute crânienne épaisse	29 %		
Hypertélorisme	30 %	29 %	72 %
Selle turcique en J	29 %		
Prognathisme	47 %	1 cas	
Micrognathisme		1 cas	
Microcéphalie		1 cas	2 cas/8 25 %
Brachycéphalie		1 cas	
Malformations dentaires			22 %
OSTEOPOROSE		9,6 %	

TABLEAU VI

DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

I NIVEAU INTELLECTUEL

Il faut d'emblée signaler que certaines difficultés gênent l'appréciation du niveau intellectuel de ces malades :

- le biais de recrutement : l'étude de la chromatine sexuelle a souvent été réalisée dans des populations de débiles mentaux (MACLEAN (48), MOOR (55)).
Elle ne permet que l'étude du pourcentage des polygonosomies par rapport au pourcentage de la population générale.
On ne peut en déduire un Q.I. moyen.

- les méthodes d'appréciation des Q.I. sont variables.

- certains auteurs se contentent d'une appréciation clinique. L. MOOR constate cependant que les appréciations cliniques concordent avec les Q.I., lorsqu'ils sont connus.

- il faut se rappeler la possibilité de déficits sensoriels (ex. : hypoacousie du TURNER) pouvant entraver l'appréciation exacte du Q.I.

Nous n'envisagerons que le niveau intellectuel de polygonosomies pures car une mosaique est difficile à interpréter.

A) Aberrations chromosomiques de l'X et fréquence dans les populations de débiles mentaux.

- la monosomie X n'est pas affectée par un biais de recrutement : MACLEAN (48) ne retrouve qu'une monosomie X sur 1907 débiles mentales.
En combinant ce résultat à celui de FRASER (aucun XO sur 595 débiles mentales), il obtient un pourcentage de 0,4 ‰ par les femmes débiles mentales.
Il semble y avoir le même pourcentage de TURNER dans la population générale et chez les débiles mentales.

- L. MOOR reprenant l'étude de 7604 débiles mentales établit que le pourcentage de triplo X (3,9 ‰) est 4 à 5 fois plus élevé que dans la population générale.

- la rareté des tétrasomies X et pentasomies X les rend absentes des études systématiques de débiles mentaux.
Mais le retard psycho-moteur y est très fréquent.

B) Appréciation du niveau intellectuel.

- le Q.I. moyen des monosomies X est de 96 (55 à 125). Les résultats sont bons aux épreuves verbales, mais les patientes sont malhabiles aux épreuves non verbales.
L'absence d'un X chez la femme peut donc s'accompagner d'un Q.I. normal ou élevé, d'une débilité légère et exceptionnellement d'une débilité profonde.
L'encéphale féminin est peu sensible à l'absence d'un X.

- dans la constitution 47 XXX, le Q.I. est subnormal dans 50 à 75 % des cas (HECQUARD), mais l'arriération mentale, lorsqu'elle existe, est souvent profonde.
Le Q.I. moyen (sur 28 malades) est de 51 avec une dispersion de 18 à 72 (L. MOOR), mais ce résultat a été biaisé par le mode de recrutement.
L. MOOR envisage une répartition bimodale des Q.I. avec un pic autour de 40, 50 et un autre autour de 90, 100.

Il faut noter que la présence d'un X en excès n'a pas la même répercussion sur les sujets à phénotypes masculins et féminins.

L'arriération mentale est en effet exceptionnelle dans la constitution XXY.

Quoiqu'il en soit , il est certain que la présence d'un X en excès chez la femme peut s'accompagner d'un Q.I. normal.

- dans la constitution 48 XXXX, le retard mental est très fréquent. (25 fois sur 30). Le Q.I. moyen est de 59, mais un Q.I. normal est possible.
Le déficit porte souvent sur le langage.

- dans la constitution 49 XXXXX le retard psycho-moteur est constamment noté en dehors de la période néonatale.
Il s'échelonne de la débilité légère à la débilité profonde.
La malade de RICCI (65) 48 XXXX/49XXXXX, a un Q.I. à 25 à 13ans.
La patiente de SERGOVICH (68) 49 XXXXX a un Q.I. à 20 à 16 ans.

On peut craindre que le Q.I. se dégrade en avançant en âge comme l'avait observé SHAPIRO chez un malade porteur d'un tétra XY.

- dans la constitution XXXXY, le retard psycho-moteur est toujours net. Le Q.I. moyen est de 38,2.
Les troubles du langage sont importants.
Une dégradation progressive du niveau psycho-moteur est possible (SHAPIRO).

II TROUBLES DU COMPORTEMENT

Ils peuvent s'observer en cas de polygonosomies notamment dans la constitution triplo X, où des schizophrénies et des psychoses hallucinatoires sont plus fréquentes que dans la population générale.
C'est parmi les triplo X à Q.I. subnormaux que s'observent le plus souvent ces anomalies.

Les troubles du langage, du caractère et du comportement sont fréquents dans la constitution tétra XY.

La plupart des cas de pentasomies X étant rapportés chez des nouveau-nés, ou des nourrissons ou des grands enfants débiles mentaux, ces troubles n'ont pas encore été décrits.

III ELECTROENCEPHALOGRAMME

Il ne montre pas d'anomalies spécifiques dans les polygonosomies de l'X.

EN RESUME

Dans les polygonosomies de l'X, seule la constitution triplo X bénéficie le plus souvent d'un niveau intellectuel subnormal. Les autres constitutions (48 XXXX, 49 XXXXX, 49 XXXXY) s'accompagnent en général d'un lourd handicap intellectuel .

La multiplication du nombre d'X est donc un facteur de débilité mentale.

Par ailleurs, la comparaison des constitutitons 45 XO, et 47 XXX incline à penser que l'encéphale féminin est plus sensible à l'excès qu'à l'absence d'un X.

ENREGISTREMENTS DE LA CONDUCTION NERVEUSE

En 1974, WRIGHT (77), rapporte une étude de la conduction des nerfs moteurs (médian et cubital) et constate que :

- les femmes 45 XO ont une conduction nerveuse normale ;

- les femmes 47 XXX ont un ralentissement de la vitesse de conduction et un allongement de la latence distale par rapport aux femmes 46 XX normales.
  Cependant, la plupart de ces femmes venaient d'Institutions pour malades mentaux et recevaient des médicaments.

  WRIGHT ne note pas de différence avec un groupe témoin de malades mentales traitées.

Ce ralentissement pourrait être lié aux médications sédatives ou à des modifications de structures du cubital ou du médian dans les anomalies gonosomiques.
Une réduction de fibres de fort diamètre ou une diminution d'épaisseur des gaines de myéline pourraient diminuer la conduction de ces nerfs (WRIGHT).

A notre connaidsance, aucune étude identique n'a été faite dans les tétrasomie X, pentasomie X et constitution tétra XY.

Une influence du surdosage en X sur le ralentissement de la conduction nerveuse ne peut être exclue.

ETUDE CYTOGENETIQUE DE LA PENTASOMIE X

Rappel concernant :

I Les chromosomes : . le caryotype
. autres moyens d'étude :
. le test de BARR et chromatine sexuelle ;
. les drumsticks.

II La division cellulaire :
. la mitose
. la méiose

III Les phénomènes de non disjonction :
. non disjonction mitotique
. non disjonction méiotique
. les différentes combinaisons possibles de non disjonction méiotique des gonosomes

La pentasomie X :

I Les différents mécanismes théoriques possibles de constitution de la pentasomie X.

II Cas particulier de notre observation.

III La pentasomie X, les autres aberrations numériques du chromosome X et la notion d'X actif ou inactif.

I) Rappel concernant les chromosomes :

C'est en 1956 que TJIO et LEVAN dénombrèrent les chromosomes humains à 46.

- Le caryotype humain normal permet de reconnaître :
  - . 22 paires de chromosomes communs aux deux sexes. Ce sont les autosomes (numérotés de 1 à 22) ;
  - . 1 paire de chromosomes sexuels ou gonosomes : XX chez la femme (et tous les ovules portent un X), XY chez l'homme (la moitié des spermatozoides porte un X, l'autre moitié un Y).

Ainsi le caryotype normal de la femme est 46 XX, celui de l'homme 46 XY. Il existe donc un dimorphisme chromosomique sexuel.

- L'étude du caryotype peut se faire par la méthode classique de coloration permettant un classement des chromosomes selon la longueur relative des bras, l'indice centromérique et les constrictions secondaires.
Les autosomes sont répartis en 7 groupes désignés de A à G.

Le chromosome X a les caractéristiques morphologiques du groupe C (taille moyenne, centromère submédian).
Le chromosome Y est d'identification plus facile (il est court, acrocentrique et sans satellite).

Cependant, cette méthode de coloration reste insuffisante, d'une part pour identifier de façon précise le chromosome X, d'autre part pour en apprécier les anomalies structurales.

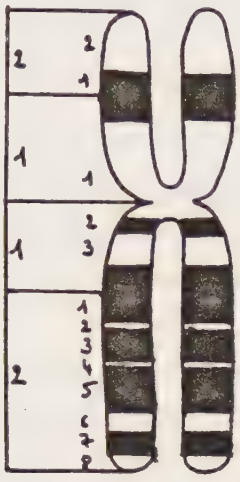
L'apparition de nouvelles techniques a permis la réalisation de progrès. Il s'agit des méthodes de révélation de l'hétérogénéité tinctoriale chromosomique, et de l'étude autoradiographique.

. Les méthodes faisant apparaitre l'hétérogénéité tinctoriale des chromosomes aboutissent à la formation de "bandes".
Chaque paire chromosomique possède une séquence de bandes sombres et claires qui lui est spécifique et qui permet l'identification précise de chaque paire, en particulier de la paireXX chez la femme.

Différentes méthodes de coloration permettent d'individualiser quatre type de bandes :

. les bandes Q
. les bandes C
. les bandes R

. les bandes G observées après dénaturation enzymatique (pronase ou trypsine). Leur topographie est superposable aux bandes Q. Les préparations sont stables.
Cette technique a été employée dans l'étude des caryotypes de notre malade et de sa famille.



Le chromosome X : Bandes G.

. L'étude autoradiographique à la Thymidine tritiée révèle des différences chronologiques de réplication de certaines paires (ainsi pour la paire 4, l'une des paires du groupe B, l'une des paires du groupe D et du groupe G et le chromosome Y, ont une réplication tardive).
De plus, cette méthode permet d'observer un décalage de réplication entre les deux X des cellules 46 XX.
Il existe donc chez la femme un X à réplication tardive qui est l'X hétérochromatique. Ainsi l'homme et la femme ne possèdent chacun qu'un seul X euchromatique.

Nous savons actuellement que l'X hétérochromatique, à réplication tardive se présente sous la forme d'un corpuscule nucléaire à l'interphase des cellules contenant au moins deux X.
Ce corpuscule fut mis en évidence pour la première fois par BARR en 1949; son étude concernait des cellules nerveuses de mammifères femelles.
Cette découverte fut à l'origine du test dit " de BARR ".

- Le test de BARR et chromatine sexuelle :

Le corpuscule de BARR est donc une masse chromatinienne sombre plaquée sur la face interne de la membrane nucléaire. Il s'observe à l'interphase dans les cellules contenant au moins deux X.
Ce corpuscule a été identifié à un chromosome X par OHNO en 1959.
La taille de ce corpuscule est proportionnelle à celle de l'X qui le compose.
Le nombre de corps de BARR attendu est :

$N = nX - \frac{P}{2}$ où n est le nombre de chromosomes X et P le nombre de jeux haploides. Soit pour la femelle diploide normale N = 1.
Notons que dans les cellules 3 X, le pourcentage de cellules à un corps de BARR est en général très supérieur à celui des cellules à deux corps de BARR.
Classiquement, le corps de BARR représente l'X inactif (hypothèse de M. LYON). Nous reviendrons ultérieurement sur cette donnée.

- Les drumsticks :

Le dimorphisme sexuel peut aussi être noté dans les polynucléaires du sang. Chez la femelle uniquement est retrouvé un appendice nucléaire appelé drumstick. Ces drumsticks sont normalement présents dans 2 % des polynucléaires neutrophiles féminins.

II) Rappel concernant la division cellulaire :

Le but de la division cellulaire est la formation de cellules filles à partir d'une cellule mère. Cette division mettant en jeu des mécanismes d'une grande précision permet un égal partage aussi bien des autosomes que des gonosomes.
Ce partage se fait selon deux mécanismes : la mitose et la méiose.

- la mitose : ce mécanisme est caractérisé par la conservation du nombre de chromosomes (46 dans l'espèce humaine). Chaque cellule mère se divise en deux cellules filles contenant exactement le même nombre de chromosomes. En ce qui concerne les chromosomes sexuels, les deux cellules filles seront XX si la cellule mère est XX; elles seront XY si la cellule mère est XY.
La mitose aboutit donc a une division équationnelle.
Nous allons envisager le type de mécanisme qui permet ce partage équationnel.

Au début de la mitose, chaque chromosome comprend deux chromatides dites "soeurs" résultant de la réplication du DNA. Ces chromatides ne sont que des copies du chromosome initial, unies dans la région centromérique(schéma n° 1).
Ces deux chromatides "soeurs" vont se disjoindre à l'anaphase de la mitose. Les fibres du fuseau mitotique vont alors les entrainer dans des directions opposées. Ce mode de disjonction s'opérant pour chaque chromosome, aussi bien autosome que gonosone, on obtient deux lots égaux de chromosomes fils destinés aux deux cellules filles.

Dans ce type de division, certains points méritent d'être notés : il s'agit de l'importance du positionnement directionnel des chromosomes par rapport à la plaque métaphasique, et de leur migration vers les pôles du fuseau grâce à l'action des fibres fusoriales sur le kinétochore, situé dans la région centromérique. En effet, le centromère est une zone observée au microscope optique. Il est constitué en fait d'une part de segments de DNA non répliqués reliant les deux chromatides et, d'autre part, de deux zones protéiques appélées kinétochores, portées par les chromatides (voir schéma n° 2).

- <u>la méiose</u> : c'est un mode de division propre aux cellules germinales des deux sexes.
Chaque cellule mère donne naissance à quatre cellules filles héritant chacune d'un chromosome sur deux au niveau de chaque paire.
Ainsi, dans l'espèce humaine, les cellules filles porteront un autosome de chaque paire autosomique et un gonosone. Ces cellules filles ont donc 23 chromosomes dont un chromosome sexuel.
La méiose normale comprend deux divisions successives : la première est dite réductionnelle, car elle aboutit à la réduction du nombre de chromosomes des cellules filles (un cellules à 2 n chromosomes donne 2 cellules à n chromosomes) ; la seconde est dite équationnelle.

,la division réductionnelle : cette division concerne des chromosomes. Au cours de la prophase se produit un appariement très étroit des chromosomes homologues des cellules germinales. Cet accolement étroit, cette synapse, se fait par l'intermédiaire d'un appareil nucléoprotéique appelé complexe synaptonémal (voir schéma n° 3).
Un désappariement se produit mais jusqu'à la fin de la métaphase, les chromosomes homologues restent unis par leurs extrémités terminales.

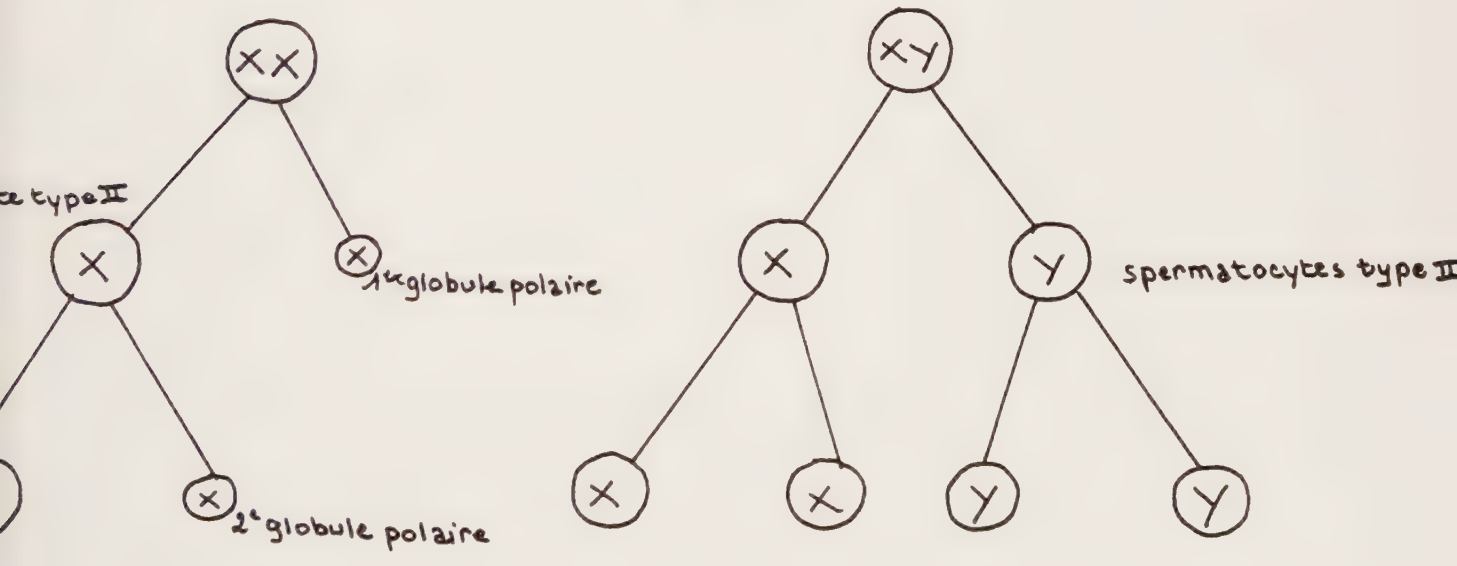
Les chromosomes homologues sont disposés de façon symétrique par rapport au plan du fuseau. La disjonction des chromosomes homologues se produit à l'anaphase, chacun étant entrainé dans des directions opposées par les fibres fusoriales.(schéma n° 3).

Cette disjonction se produit pour les autosomes et pour les gonosones.
Ainsi : une cellule mère XX produit deux cellules X
une cellule mère XY produit une cellule X et une cellule Y.

Par ailleurs chaque chromosome homologue est scindé en deux chromatides. A la prophase, la synapse créée par le complexe synaptonémal permet un éventuel crossing over entre les deux chromatides accolées.
Un échange de matériel est donc possible entre les deux chromosomes homologues.

.la division équationnelle se réalise sur le mode de la division mitotique (vue ci-dessus).
Elle concerne des chromatides à la différence de la division réductionnelle qui concerne des chromosomes.

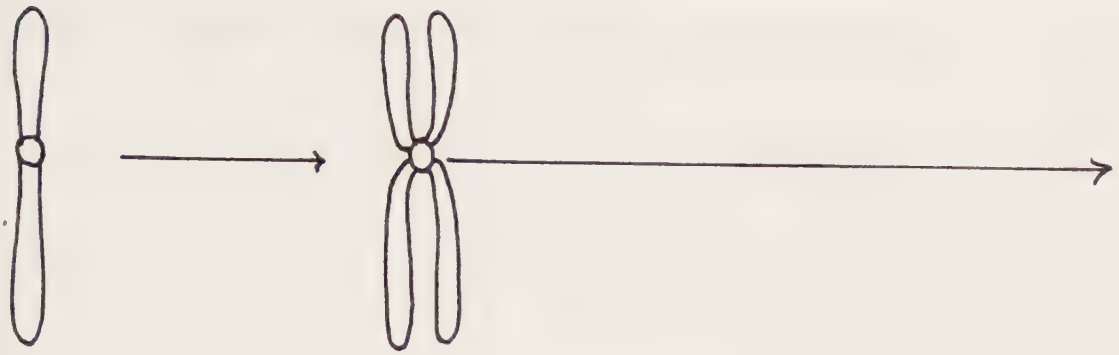
Le schéma ci-dessous résume la répartition des gonosones dans la méiose des cellules germinales.



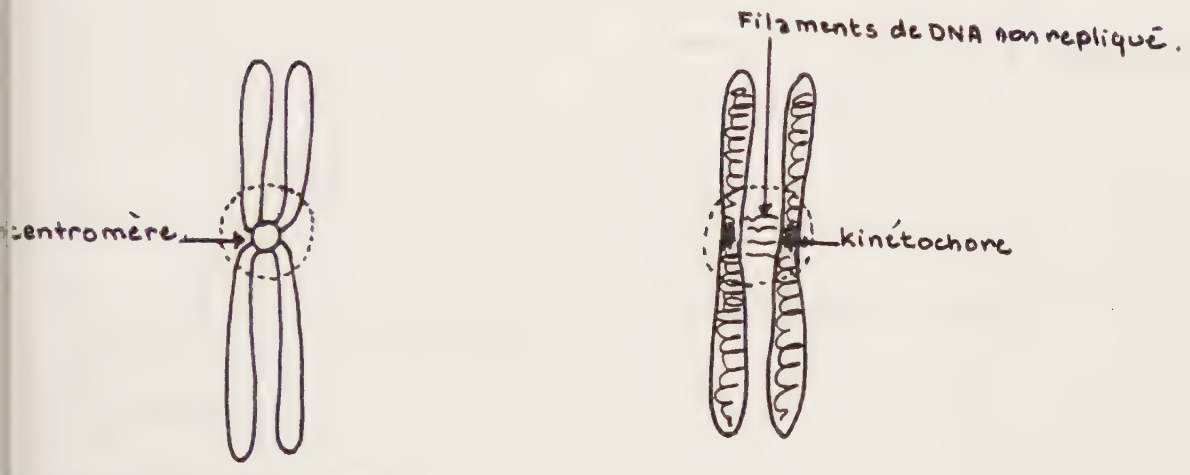
ovogénèse normale

spermatogénèse normale

Phase G1 Phase S (réplication du DNA) Phase G2 Mitose



SCHEMA N° 1

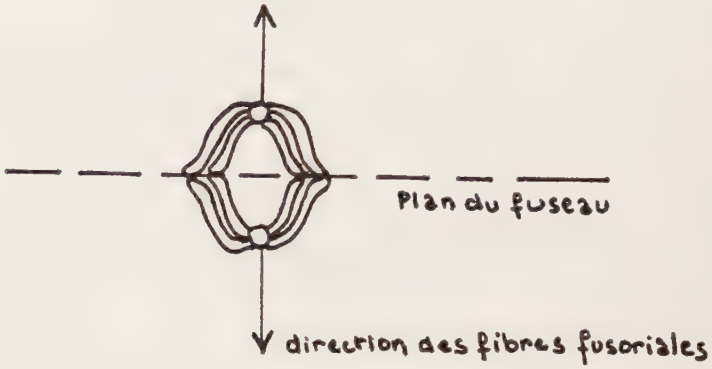


SCHEMA N° 2

Première division méiotique (division de chromosomes)

Prophase

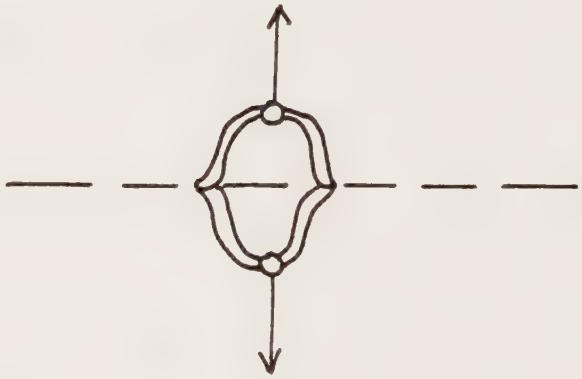
Métaphase



Deuxième division méiotique (division de chromatides)

Prophase

Métaphase



SCHEMA N° 3

III) Rappel concernant les phénomènes de non disjonction :

- la non disjonction mitotique :

C'est la passage dans une même cellule fille des deux chromatides soeurs.

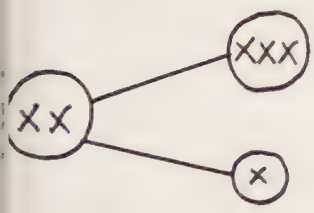
Différentes hypothèses d'école expliquent cette non disjonction.

Nous retiendrons entre autres :

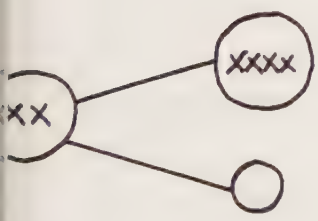
. la direction incorrecte des fibres du fuseau mitotique qui relient normalement les kinétochores aux pôles opposés du fuseau. Une attraction unidirectionnelle des kinétochores aboutit à une non disjonction.

. l'absence de séparation des deux chromatides soeurs qui, pour DUPRAW (17) ne deviendraient pas indépendantes l'une de l'autre à la fin de la métaphase.

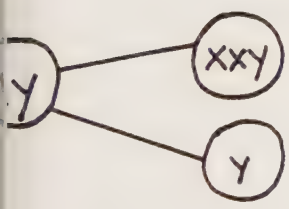
Exemples de non disjonction mitotique concernant des gonosones :



non disjonction touchant un seul X de la cellule mère.



double non disjonction touchant les deux X de la cellule mère.



Ce type de non disjonction mitotique peut intervenir lors des premières divisions de segmentation de l'embryon. Des clônes cellulaires différents se créent. Leurs proportions respectives détermineront des mosaiques avec des phénotypes variables.

- la non disjonction méiotique :

ELLe doit s'envisager lors de la division réductionnelle et lors de la division équationnelle.

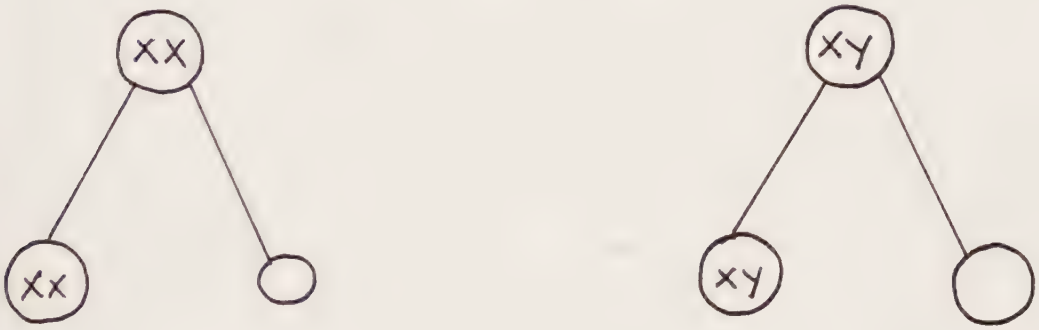
. lors de la division réductionnelle : c'est le passage dans une même cellule des deux chromosomes homologues.

Différentes hypothèses sont possibles : entre autres :

. l'absence de séparation des deux gonosones homologues (absence de desynapsis) ;

. attraction des kinétochores vers le même pôle ;

Ainsi :



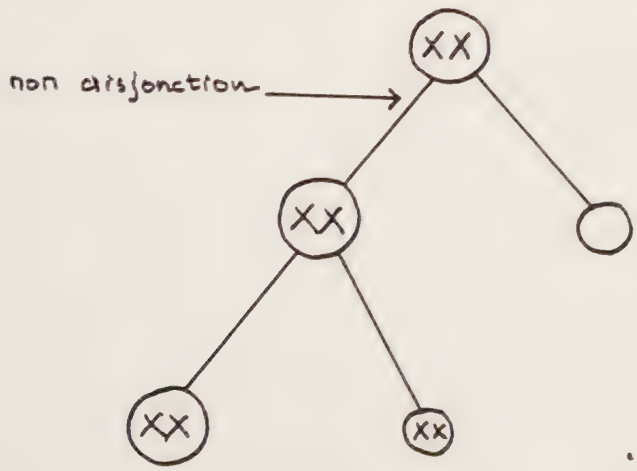
. lors de la division équationnelle : le mécanisme est le même que pour la mitose.

Ainsi, lors de la méiose, la non disjonction peut se produire lors de la première ou de la deuxième division.

Cette non disjonction méiotique aboutit à des aberrations chromosomiques pures après fécondation.

- la formule gonosomique des gamètes pourra théoriquement être modifiée par différentes possibilités de non disjonction :

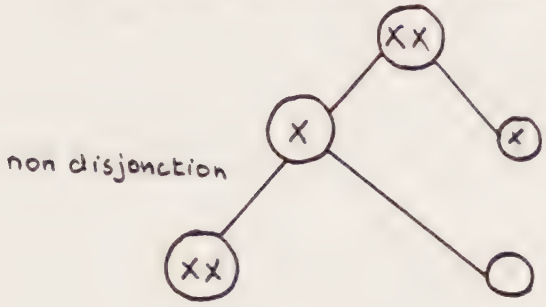
a) non disjonction lors de la 1ère division méiotique chez la femme :



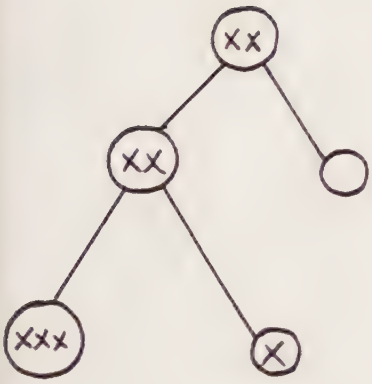
b) non disjonction lors de la 2ème division méiotique : elle peut survenir après une première division normale ou après une non disjonction lors de la première division :

1) chez la femme

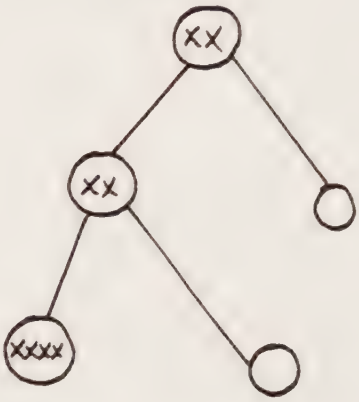
- non disjonction après une 1ère division normale :



- non disjonction après une non disjonction de la 1ère division : on peut envisager deux éventualités :



Non disjonction affectant un seul des X non disjoints à la 1ère division.

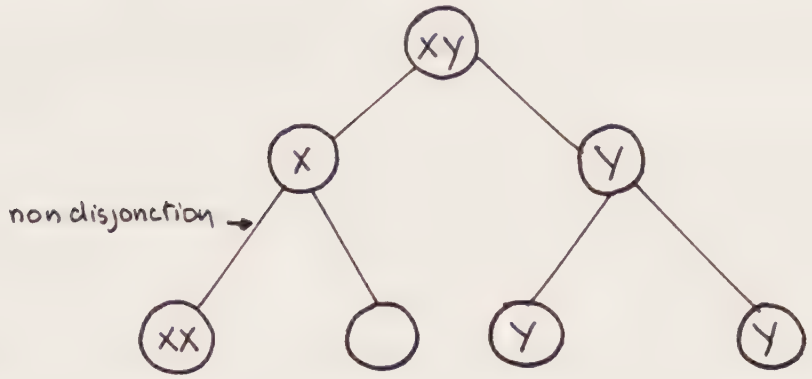


Double non disjonction affectant les deux X non disjoints à la 1ère division.

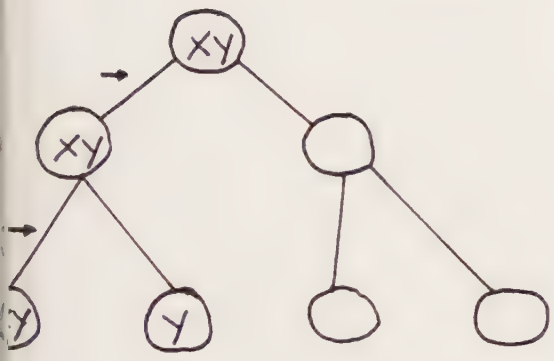
Il faut noter que lors des phénomènes de non disjonction chez la femme, le globule polaire peut parfois hériter de la surcharge en X.

2) chez l'homme

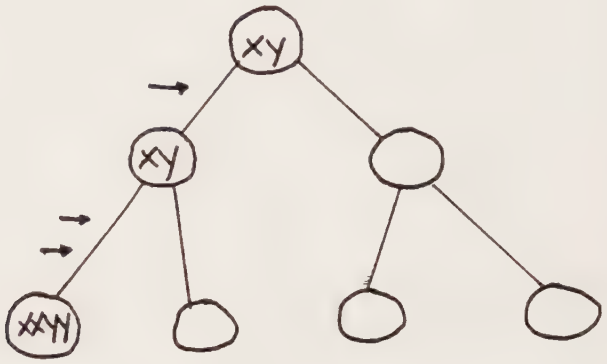
- non disjonction après une 1ère division normale :



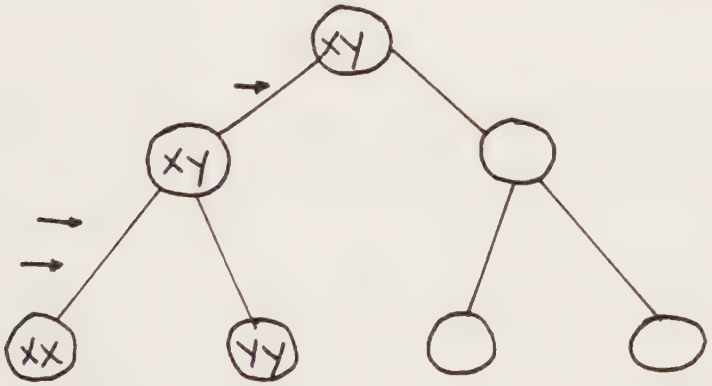
- non disjonction après une non disjonction de la 1ère division :



Non disjonction de l'X



Double non disjonction touchant l'X et l'Y qui migrent du même côté.



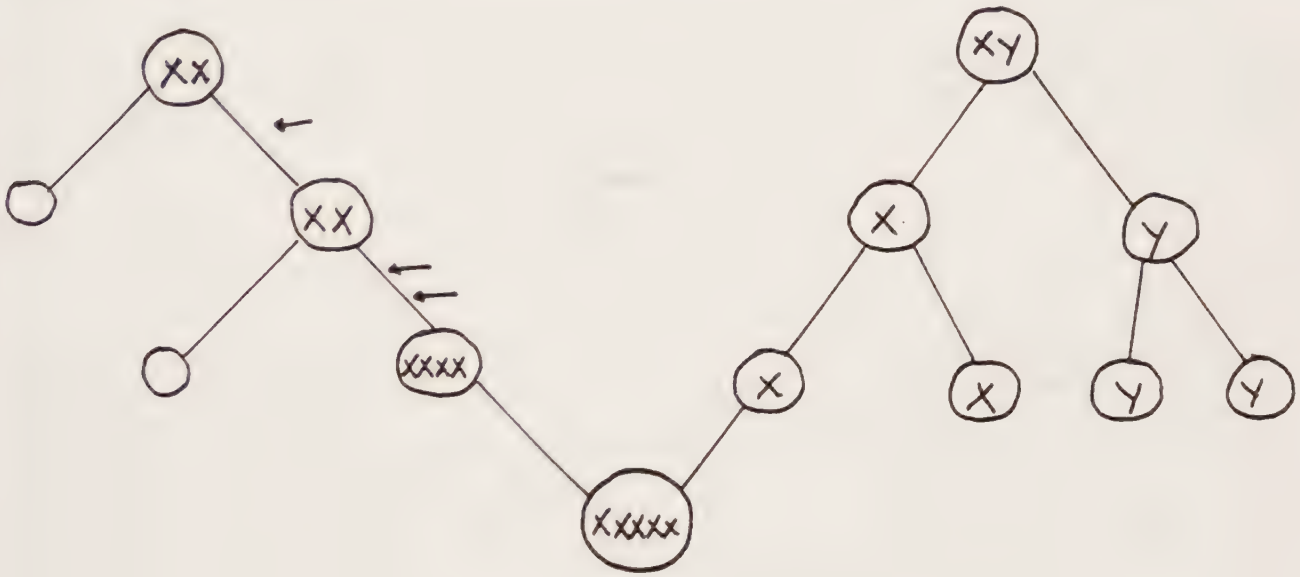
Double non disjonction de l'X et de l'Y mais avec migration vers des pôles opposés des chromosomes X et Y

LA PENTASOMIE X

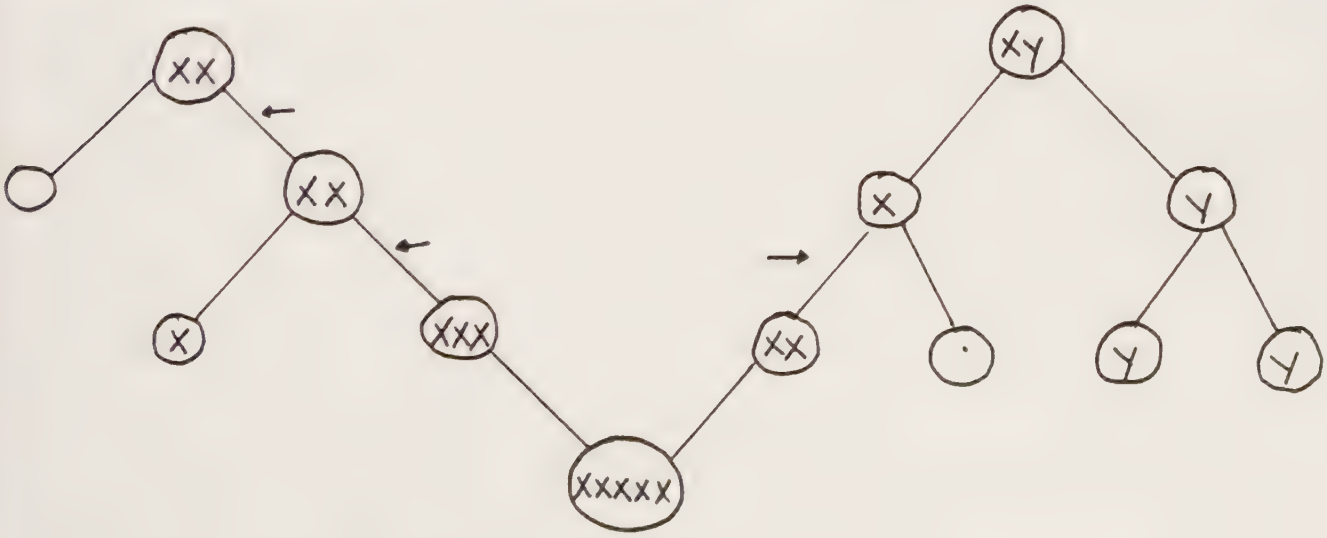
I) Les différents mécanismes théoriques possibles de constitution de la pentasomie X.

En combinant les différentes possibilités envisagées ci-dessus, nous allons décrire toutes les hypothèses théoriques permettant d'aboutir à une pentasomie X.

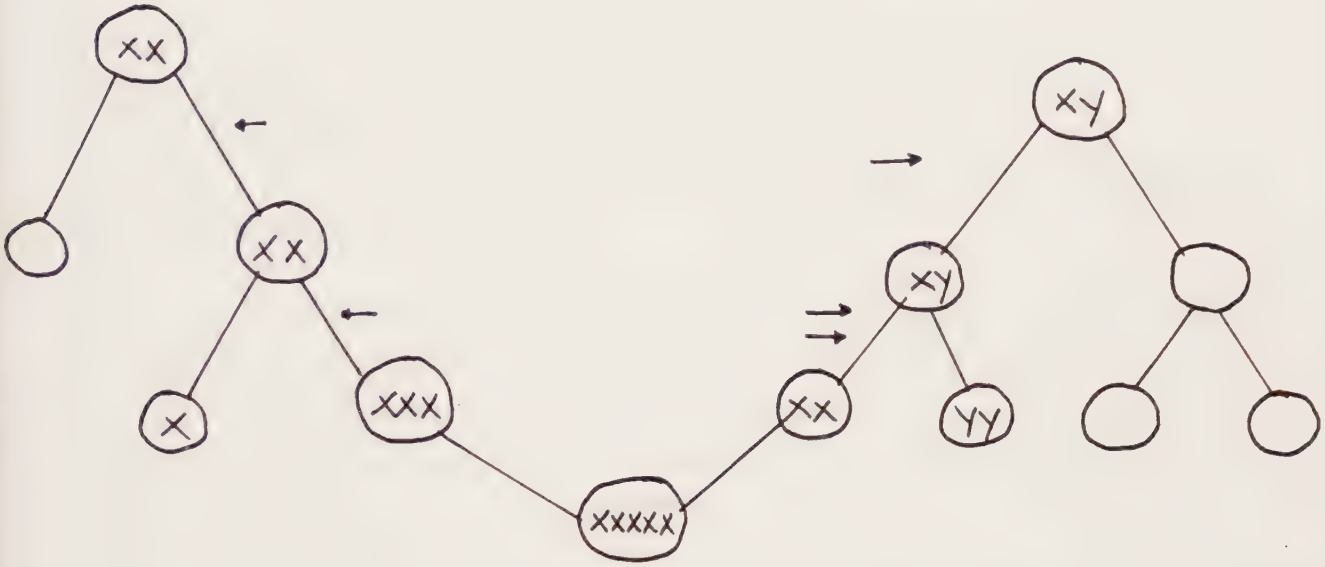
Hypothèse N° 1 : le phénomène de non disjonction est uniquement maternel avec non disjonction à la première division et double non disjonction à la deuxième division :



Hypothèse N° 2 : le phénomène de non disjonction est maternel (non disjonction de la 1ère et de la 2ème division) et paternel (2ème division) :



Hypothèse N° 3 : non disjonction lors de la première et de la deuxième division maternelle. Non disjonction de la première et de la deuxième division paternelle avec migration des X et des Y à des pôles opposés :



Pour les auteurs ayant rapportés des observations de pentasomies homogène, le mécanisme le plus probable est la double non disjonction méiotique maternelle. La possibilité d'une non disjonction maternelle et paternelle est toujours envisagée comme moins probable.
Le caryotype des parents, lorsqu'il a été fait est normal sauf dans l'observation de SEUX (69) où le père possède un marqueur 16 q+.

TUMBA et LARGET-PIET étudiant les groupes Xga+ ne retrouvent pas d' anomalies de transmission.
Notre observation va à l'encontre de ces remarques.

II) Cas particulier de notre observation.

Le caryotype du père a été étudié deux fois :
- 1er caryotype : sur 60 cellules étudiées, il existe 2 cellues 46 XX ;
- 2ème caryotype : sur 100 cellules étudiées, 6 présentent des anomalies, toutes différentes d'une cellule à l'autre : trois anomalies de structure (16 qo, 19 qo, Dq), trois anomalies de nombre (chromosomes surnuméraires : n° 8, 16, 21).

Cette formule paternelle évoque des phénomènes de non disjonction mitotique. Cette non disjonction touche les autosomes et les chromosomes sexuels. Ces constatations sont un argument pour la deuxième hypothèse comme mécanisme de cette pentasomie X homogène, puisque la deuxième division méiotique se déroule comme une mitose.

De toutes façons, la réalisation de la pentasomie X homogène nécessite une non disjonction méiotique maternelle.
Ici, le caryotype maternel est normal.
On notera que l'âge maternel ne semble pas intervenir, peut-être parce que le nombre de cas est réduit.

- SEUX (69) émet l'hypothèse, pour son observation, d'une altération des gonocytes de la mère par le virus des inclusions cytomégaliques. Cette altération pouvant s'exprimer par une non disjonction chromosomique. En effet, dans cette observation, on est certain d'une infection virale survenant chez la mère 20 à 30 mois avant la conception d'une constitution 49 XXXXX.
Dans notre observation, la sérologie des inclusions cytomégaliques mettait en évidence des IgM spécifiques à l'âge de 13 jours, donc une infection en cours à priori.
L'isolement du virus dans les urines n'a pas été fait.
On pourrait être tenté de faire jouer un rôle au cytomégalovirus dans le phénomène de non disjonction.

Cependant, on sait que :
- le cytomégalovirus reste latent dans l'organisme après la primo-infection et peut se transmettre de cellule à cellule sans réaction humorale ;
- la proportion de femmes enceintes séropositives, donc porteuses potentielles de cytomégalovirus varie de 50 à 90 % (la fréquence des séroconversions pendant la grossesse n'est que de 1 à 3 %).
Le rôle du cytomégalovirus, si souvent présent dans l'organisme maternel s'explique mal devant la rareté relative du phénomène de non disjonction méiotique.
De toutes façons, cette hypothèse ne peut être écartée d'autant que des anomalies d'origine virale, du nombre des chromosomes sont connues. (NICHOLS).

En résumé :

- la création d'une pentasomie X homogène nécessite une double non disjonction méiotique maternelle.

- l'association a une non disjonction paternelle théoriquement possible semble probable dans notre observation.

- l'étude des groupes Xga+ et de système enzymatique (G6PD) portés par l'X pourrait éclaircir le mécanisme de constitution de ces pentasomies X.

III) La pentasomie X, les autres aberrations numériques du chromosome X et la notion d'X actif ou inactif.

- Nous avons vu que le corpuscule de BARR retrouvé dans les cellules 46 XX représente l'un des deux X (hétérochromatine) et qu'il s'observe avec un certain décalage chronologique dans la division des chromosomes. L'homme et la femme ne dispose donc que d'un seul X euchromatique par cellule.

- M. LYON a donc proposé l'hypothèse suivante :

. un seul des deux X est génétiquement actif, l'autre étant inactivé vers le 12è, 15è jour de la vie embryonnaire ;

. l'inactivation porte au hasard sur l'X maternel ou paternel ;

. le caractère actif ou inactif de l'X se maintiendrait lors des divisions cellulaires successives.

Cette hypothèse a de nombreux arguments en sa faveur :

. arguments cytologiques et autoradiologiques (il existe un X à réplication tardive et un X à réplication précoce) ;

. l'activité de la G6PD (dont le gène est porté par l'X) est la même chez l'homme que chez la femme. Un clone cellulaire élabore toujours le même type de G6PD (type A ou B) chez une femme hétérozygote porteuse des deux types.

- Mais les observations de pentasomie X, tétraX, triplo X, tétra XY, vont à l'encontre de l'hypothèse de M. LYON.
Les anomalies du phénotype observées traduisent une activité des X surnuméraires. Par ailleurs, le syndrome de TURNER s'accompagne d'un syndrome malformatif , le deuxième X n'est donc pas totalement inactif.

Ainsi l'inactivation du deuxième X pourrait être seulement partielle.

L'X semble toujours inactivé lorsque sa structure est anormale, et que l'autre X est normal (HECQUARD).
L'X paternel est seul inactivé dans certaines espèces et la phase d'inactivation ou d'activation ne semble pas totalement indépendante de l'origine paternelle ou maternelle de l'X.
Certains auteurs (HECQUARD) préfèrent donc parler de non activation sexualisée (touchant l'X paternel) partielle.

C O N C L U S I O N S

Nous avons rapporté un nouveau cas de pentasomie X.

Notre observation personnelle se distingue des 17 autres observations car :

- elle présente des caractéristiques radiologiques particulières de la main et du rachis ;
- elle permet d'évoquer le mécanisme suivant : double non disjonction méiotique maternelle avec non disjonction lors de la division équationnelle paternelle.

L'étude synthétique des cas actuellement reconnus de pentasomie X nous permet de constater que les anomalies les plus fréquentes sont :

- un faible poids de naissance ;
- un retard staturo-pondéral homogène ;
- des anomalies squelettiques : hypertélorisme, synostose radio-cubitale, des anomalies du V^{e} doigt de la main, des anomalies des pieds et du bassin ;
- des malformations cardio-vasculaires ;
- un retard psycho-moteur souvent profond et qui pourrait augmenter avec l'âge.

Aucune des ces anomalies n'est constante ni pathognomonique mais leur survenue isolée (synostose radio-cubitale), ou plus souvent leur regroupement (dysmorphie faciale plus anomalie du V^{e} doigt de la main), doit amener à pratiquer un caryotype.

Il semble donc impossible de parler d'un syndrome penta X.

L'étude comparative des autres anomalies de l'X permet de noter que :

- les aneuploidies de l'X sont exceptionnelles quand le nombre d'X est supérieur ou égal à 4 ;
- chez la femme, l'absence d'un X est le plus souvent léthale (95 % des 45 XO conçus avortent). Par contre, les autres aberrations de l'X sont compatibles avec la vie bien que l'X porte environ 2,5 % du génome ;

- le surdosage en X n'a d'effet net et constant sur le phénotype qu'avec un nombre d'X supérieur ou égal à 4 ;
- le phénotype de la pentasomie X et de la tétrasomie XY sont très proches. La tétrasomie X a un phénotype intermédiaire ;
- les traits phénotypiques communs sont dus à des anomalies squelettiques communes (mais observées à des fréquences variables selon le type de constitution) ;
- la fréquence de l'atteinte cardio-vasculaire individualise cependant la pentasomie X des autres surdosages en X. Encore y est-elle inconstante.

Globalement, il semble qu'avec l'augmentation du nombre d'X au dessus de trois, augmentent le retard intellectuel et les anomalies cardio-vasculaires et diminue la fertilité.

Bien que cet exposé concerne une aberration rare, l'étude de ces observations amène à poser d'autres questions plus générales :

- quels sont les mécanismes précis responsables des phénomènes de non disjonction ?

- comment l'X intervient-il pour perturber le développement des organes atteints lors d'aneuploidies (œil, système nerveux, cœur, squelette) ?

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

DIJON, le 22 août 1979

Le Doyen :

B I B L I O G R A P H I E

1 - BAIKIE A. G., GARSON O. M., WESTE S.M., FERGUSON J.
Numerical abnormalities of the X chromosome.
Lancet, 1966, 1, 398 - 400

2 - BARR M. L.
The sex chromosomes in evolution and in medicine.
Canad. Med. Ass. J. 1966, 95, 1137 - 1148

3 - BARR M. L., SERGOVICH F. R., CARR D. H., SHAVER E. L.
The triplo X female .
Canad. Med. Ass. J. 1969, 101, 247 - 258

4 - BATTIN M.J., SERVILLE Fr.
Etude d'une série de 139 cas de dysgénésies gonatiques de phénotype féminin recueillis en milieu pédiatrique.
Bordeaux Médical 1973, 14, 2045 - 2061

5 - BERGER R.
Aberrations de structure du chromosome X chez la femme.
Rev. franç. Gynéc. 1973, 68, 11, 665 - 672

6 - BERGER R., LOEWE-LYON S., DERRE J., ORTIZ M.A.
Syndrome 49, XXXXX.
Ann. Pédiat. 1973, 20, 12, 965 - 967

7 - BOUE J. G., BOUE A., LAZAR P.
Les aberrations chromosomiques dans les avortements.
Ann. Génét. 1967, 10, 4, 179 - 187

8 - BOUE A., BOUE J.G.
Virus et chromosomes humains.
Path. Biol. 1968, 16, 11-12/13-14, 677 - 690

9 - BOUE J., BOUE A.
Les avortements spontanés humains. Etudes cytogénétiques et épidémiologiques.
Rev. franç. Gynéc. 1973, 68, 11, 625 - 643

10 - BRODY J., FITZGERALD M., SPIERS A. S. D.
A female child with five X chromosomes.
J. Pediat. 1967, 70, 105 - 109

11 - CAFFEY J.
Pediatric X-Ray diagnosis.
Volume 2. 7ème Edition
Year Book medical. Publishers Inc. 1978

12 - CARPENTER D. G., CONNOLY J. M.
The penta X (49 XXXXX) Syndrome : danger of confusing phenotype with mongolism.
Am. J. Dis. Child, 1979, 133, 330.

13 - COOKE P., BLACK J. A., CURTIS D.J.
Comparative clinical studies and X chromosome behaviour in a case of XXXX/XXXXX mosaicism.
J. Med. Genet. 1972, 9, 235 - 238

14 - COURT BROWN
Sex chromosome aneuploidy and parental age.
Ann. Hum. Genet. 1969, 33, 1 - 14

15 - DHADIAL R. K., MACHIN A.M., TAIT S. M.
Chromosomal anomalies in spontaneously aborted human fetuses.
Lancet 1970, 2, 20 - 21

16 - DUGAY J.
Syndrome 49 XXXXX. A propos d'une observation.
Thèse Angers 1973, N° 221

17 - DUPRAW E.J.
DNA and Chromosomes
HOLT, RINEHART and WINSTON. 1970

18 - EVANS J.
The nucleolus, virus infection and trisomy in man.
Nature 1967, 214, 361 - 363

19 - FRACCARO M., KLINGER H. P., SCHUTT W.
A male with XXXXY sex chromosmmes.
Cytogenetics 1962, 1, 52 - 64

20 - FROLAND A.
Internal asynchrony in late replicating X chromosomes.
Nature 1967, 512 - 513

21 - GARDNER R. J. M., VEALE A. M. O., SANDS V. E.
XXXX Syndrome : case report, and a note on genetic counselling and fertility.
Humangenetik 1973, 17, 323 - 330

22 - GAUTIER M.
Chromosomes in congenital heart-disease.
Lancet 1966, 2, 641

23 - GIOVANNUCCI - UZIELLI M. L., TORRICELLI F., SALVATORI Q., CONSUMI I., DONZELLI G. P., SEMINARA S.
Corredo cromosomico 49, XXXXX in una bambina con ipoevolutismo psicifisico.
Min. Pediat. 1975, 27, 2220 - 2229

24 - GIRAUD F., COLOMBIES P., SANSOT M., MATTEI J.-F., HARTUNG M. MATTEI M.-G.
Aberration chromosomique familiale : syndrome 49, XXXXY et trisomie 21 chez deux cousins.
Gazette médicale de France 1975, 82, 1661 - 1665

25 - GIRAUD F., HARTUNG M., BRUSQUET Y., MATTEI J.-F., SEBAHOUN A., SERMENT H., STAHL A., BERNARD R.
La fertilité des femmes 45 X/46 XX/ et 45 X/46 XX/47 XXX.
Ann. Génét. 1970, 13, 255 - 258

26 - GORDON D. L., PAULSEN C. A.
Premature menopause in XO/XX/XXX/XXXXX mosaicism.
Amer. J. Obst. Gynec. 1967, 97, 85 - 90

27 - HAMERTON J. L., RAY M., ABBOTT J., WILLIAMSON C., DUCASSE G. C.
Chromosome studies in a neonatal population.
Canad. Med. Ass. J. 1972, 106, 776 - 779

28 - HECQUARD P.
Contribution à l'étude physiopathologique du chromosome X.
Thèse MARSEILLE 1977, N° 142

29 - HENOCQ A.
Aberrations chromosomiques et déficiences intellectuelles.
Méd. Inf. 1976, 8, 941 - 949

30 - HOLTS S. B.
Genetics of dermal ridges.
SPRINGFIELD T. L., Charles C. THOMAIS, 1968

31 - HOUSTON C. S.
Roentgen findings in the XXXXY chromosome anomaly.
J. Canad. Ass. Radiol. 1967, 18, 258 - 267

32 - JACOBS P. A., HARNDEN D.G., BROWN W.M.C., GOLDSTEIN J., CLOSE H. G.
MACGREGOR T. N., MACLEAN N., STRONG J. A.
Abnormalities involving the X chromosome in women.
Lancet 1960, 1, 1213 - 1216

33 - JANCU J., Radioulnar synostosis :
A common occurence in sex chromosomal abnormalities.
Amer. J. Dis. Child. 1971, 122, 10 - 11

34 - KARDON N. B., BERATIS N. G., HSU L. Y. F., MOLOSHOK R. E.,
HIRSCHHORN K.
47 XXY/48 XXXY/49 XXXXY mosaicism in a 4 year-old child.
Amer. . Dis. Child. 1971, 122, 160 - 162

35 - KAUFMAN L., SEKHON G. S., BRAZY J. E., SIVAKOFF M. C., HATAHET G.
49 XXXXX Syndrome in a neonate.
Birth Defects 1975, 11, 333

36 - KESAREE N., WOOLLEY P. V.
A phenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX
J. Pediat. 1963, 63, 1099 - 1103

37 - LABRUNE M.
Contribution à l'étude des signes radiologiques osseux au cours des aberrations chromosomiques.
Thèse PARIS 1965, N° 274

38 - LAMY M., JOSSO N., DE GROUCHY J., BITAN A.
Maladies humaines par aberrations chromosomiques.
XXè congrès de l'Association des Pédiatres de langue Française.
NANCY 1965. L'Expansion

39 - LARGET-PIET L., PIGNIER J., BERTHELOT J., AYACHE P., BOURDON P., LARGET-PIET A.
Syndrome 48 XXXXX chez une enfant de 5 ans.
Pédiatrie 1972, 27, 433 - 443

40 - LARGET-PIET L., RIVRON J., BAILLIF P., DUGAY J., EMERIT I., LARGET-PIET A., BERTHELOT J.
Syndrome 49 XXXXX chez une fille de 5 ans.
Ann. Génét. 1972, 15, 115 - 119

41 - LASSAUNIERE M.-N.
La maladie congénitale des inclusions cytomégaliques.
VIIIè journée régionale de médecine périnatale.
DIJON 1978. 62 - 73

42 - LAURAS B., FRAISSE J., DROGUE M., FREYCON F.
Syndrome 49 XXXXY. Deux observations.
Implantation anormale de la coronaire gauche dans un cas.
Etude en 5 bromodéoxyuridine.
Ann. Pédiat. 1979, 26, 321 - 326

43 - LEJEUNE J., DUTRILLAUX B.
Aspects cliniques des aberrations chromosomiques.
Triangle 1973, 13, 11 - 23

44 - LE MAREC B.
Le syndrome 47 XXX.
Présentation de 23 observations réunies dans les C.H.U. d'ANGERS, BREST, BORDEAUX, CAEN, DIJON, MARSEILLE, NANTES, RENNES, TOURS.
Archives médicales de l'Ouest 1974, 6, 105 - 134.

45 - LEWANDOWSKI R. C., YUNIS J. J.
New chromosomal syndromes.
Amer. J. Dis. Child. 1975, 129, 515 - 527

46 - MACHIN G. A., CROLLA J. A.
Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period.
Humangenetik 1974, 23, 183 - 198

47 - MACKUSICK V. A., RUDDLE F. H.
The status of the gene map of the human chromosomes.
Science 1977, 196, 390 - 404

48 - MACLEAN N., HARNDEN D. G., COURT BROWN W. M., BOND J., MANTLE D.J.
Sex chromosome abnormalities in newborn babies.
Lancet 1964, 1, 286 - 290

49 - MACLEAN N., MITCHELL J.M., HARNDEN D.G., WILLIAMS J., JACOBS P.A., BUCKTON K.A., BAIKIE A.G., COURT BROWN W.M., MACBRIDE J.A., STRONG J.A., CLOSE H.G., JONES D.C.
A survey of sex chromosome abnormalities among 4514 mental defectives
Lancet 1962, 1, 293 - 296

50 - MARION D.
Tétrasomie X. A propos d'un cas de découverte néo-natale.
Thèse DIJON 1978

51 - MAROTEAUX P.
Les maladies osseuses de l'enfant.
Flammarion Médecine Sciences. 1974

52 - MILLER O.J., BREG W.R., SCHMICKEL R.D., TRETTER W.
A family with an XXXXY male, a leukaemic male and two 21-trisomic mongoloid females.
Lancet 1961, 2, 78 - 79

53 - MILNE J.S., LAUDER L.J., PRICE W.H.
Anthropometry in sex chromosome abnormality.
Clin. Genet. 1974, 5, 96 - 106

54 - MOEDJONO S. , SLY W.S., MAULDIN L.B., HAYMOND M.
Ketotic hypoglycemia in the penta X and other chromosome imbalance syndromes.
Clin. Genet. 1978, 14, 367 - 369

55 - MOOR L.
Confrontation du caryotype et du niveau mental de 374 malades dont le caryotype comporte un excès de chromosomes X ou Y.
Revue de neuropsychiatrie infantile 1967, 15, 325 - 342

56 - MULCAHY M. T., STEVENS J.B.
Pentasomy of X chromosome.
LANCET 1975, 2, 1213 - 1214

57 - NICHOLS W. W.
Altérations chromosomiques dues à des virus.
Triangle 1973, 13, 41 - 46

58 - NICOLINO J.
Le squelette dans les dysgénésies gonadales.
Thèse MARSEILLE 1961, N° 2055

59 - NIELSEN J.
Chromosome examination of newborn children. Purpose and ethical aspects.
Humangenetik 1974, 26, 215 - 222

60 - PENROSE L. S.,
Finger print pattern and the sex chromosomes.
LANCET 1967, 1, 298 - 300

61 - POZNANSKI A.
The hand in radiologic diagnosis.
SAUNDERS 1974

62 - PRICE W. H., LAUDER L. J., WILSON J.
The electrocardiogram and sex chromosome aneuploïdy.
Clin. Genet. 1974, 6, 1 - 14

63 - RACE R.R., SANGER R.
Xg and sex chromosome abnormalities.
Br. Med. Bull 1969, 25, 99 - 103

64 - RATCLIFFE S.G., STEWART A. L., MELVILLE M. M., JACOBS P. A., MEAY A. J.
Chromosome studies on 3500 newborn male infants.
LANCET 1970, 1, 121 - 122

65 - RICCI N., DALLAPICCOLA B., VENTIMIGLIA B., TIEPOLO L., FRACCARO M.
48 XXXX/49 XXXXX mosaic : asynchronies among the late replicating X chromosomes.
Cytogenetics 1968, 7, 249 - 259

66 - ROBERT J.-M., JALBERT P.
Mutations géniques et mutations chromosomiques.
Rev. Prat. 1974, 24, 3395 - 3417

67 - SERGOVICH F., VALENTINE G. H., CHEN A. T. L., KINCH R. A. H. SMOUT M. S.
Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies.
The new England Journal of Medecine 1969, 280, 851 - 855

68 - SERGOVICH F., UILENBERG C., POZSONYI J.
The 49 XXXXX chromosome constitution : similarities to the 49 XXXXY condition.
J. Pediat. 1971, 78, 285 - 290

69 - SEUX G.
Aberration chromosomique 49 XXXXX. A propos d'un cas.
Thèse LYON 1976, N° 376

70 - SHAPIRO L. R., BRILL C. B., HSU L. Y. F., CALVIN M. E., HIRSCHHORN K.
Deceleration of intellectual development in a XXXXY child.
Amer. J. Dis. Child. 1971, 122, 163 - 164

71 - SINGLETON
The radiographic manifestations of chromosomes abnormalities.
Radio Cl. N. Americ. 1965, 2, 281 - 295

72 - STEWART R. E.
Taurodontism in X chromosome aneuploid syndromes.
Clin. Genet. 1974, 6, 341 - 344

73 - TAYLOR A.
Aberrations chromosomiques et déficiences intellectuelles.
In Confrontations psychiatriques. Specia Editeur 1973, 10, 113 - 140

74 - TUMBA A. FRYNS J. P., VAN OOTEGHEM G., VAN DEN BERGHE H.
Le syndrome 49 XXXXX: à propos d'un nouveau cas.
Union médicale du Canada 1977, 106, 226 - 230

75 - TUMBA A.
Le phénotype XXXXY ; étude analytique et synthétique à propos de 3 cas personnels et de 67 autres cas dans la littérature.
J. Génét. Hum. 1972, 20, 9 - 48

76 - TURC C., MAVEL A, NIVELON-CHEVALIER A.
45 X/47 XXX karyotype and successful pregnancy in a Turner phenotype.
V Congreso Internacional de Genetica humana. Mexico 1976
Excepta Medica ICS N° 397, 162.

77 - WRIGHT M.O., LAUDER L.J.
Motor nerve conduction in 47 XXY and 48 XXYY males, and 47 XXX and 45 X females.
Clin. Genet. 1974, 6, 205 - 215

78 - YAMADA Y., NERIISHI S.
Penta X (49 XXXXX) chromosome constitution : a case report.
Jap. Jour. Human Genet. 1971, 16, 15 - 21

79 - ZAJACZKOWSKA K., KORNISZEWSKI L., WOLFF-PLODOWSKA A.
A case of quintuple X syndrome (49 XXXXX).
J. Ment. Defic. Res. 1970, 14, 305 - 311

T A B L E D E S M A T I E R E S

PLAN ..... Page 1

INTRODUCTION ..... Page 2

OBSERVATION PERSONNELLE ..... Page 4

AUTRES OBSERVATIONS DE PENTASOMIE X ..... Page 19

ETUDE SYNTHETIQUE DE LA CONSTITUTION 49 XXXXX ..... Page 55
. Le Phénotype ..... Page 58
. Le Développement psycho-moteur ..... Page 64
. Tableau récapitulatif (II) ..... Page 66

LA PENTASOMIE X ET LES AUTRES ABERRATIONS DE L'X
. Principales aberrations du chromosome X
. Syndrome 45 XO ..... Page 69
. Constitution 47 XXX ..... Page 72
. Tétrasomie X ..... Page 75
. Mosaiques X/XX, X/XXX, X/XX/XXX ..... Page 78
. Constitution 49 XXXXY ..... Page 79

. Comparaison de la pentasomie X à ces aberrations. Tableau IV..... Page 82

. Discussion à propos de :
. La fréquence ..... Page 87
. L'âge parental ..... Page 92
. Le phénotype ..... Page 94
. poids et taille ..... Page 94
. morphotype ..... Page 94
. dermatoglyphes ..... Page 97
. anomalies cardio-vasculaires Page 99
. organes génitaux ..... Page 100
. étude radiologique ..... Page 101
. Le développement psycho-moteur ..... Page 110
. Les enregistrements de la conduction nerveuse ..... Page 114

ETUDE CYTOGENETIQUE DE LA PENTASOMIE X ..... Page 115

CONCLUSIONS ..... Page 133

BIBLIOGRAPHIE ..... Page 136